

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung (WE 1)

Anaesthesiologie und Intensivmedizin

im Klinikum Westend

der Freien Universität Berlin

Wirkung von Pentazocin auf Atmung, Psyche und Kreislauf bei Geriatrischen Patienten

Eine Geronto-Pharmakologische Studie

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dragomir Stojiljković

aus

Niš (Jugoslawien)

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung (WE 1)

**Anaesthesiologie und Intensivmedizin
im Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin**

Wirkung von Pentazocin auf Atmung, Psyche und Kreislauf bei Geriatrischen Patienten

Eine Geronto-Pharmakologische Studie

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dragomir Stojiljković

aus

Niš (Jugoslawien)

Referent : Professor Dr. med. H.J. EBERLEIN

Korreferent: Dr. med. Kanowski

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 21. 2. 1973



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
CHEMIE, PHARMAKOLOGIE UND KLINISCHE	
WIRKUNGEN VON PENTAZOCIN	4
Schmerzbeeinflussung	8
Wirkung auf die Atmung	10
Wirkung auf Herz und Kreislauf	13
Wirkung auf die Psyche und	
Nebenwirkungen	14
Begründung des eigenen Vorgehens	16
VERSUCHSPERSONEN UND METHODIK	18
A. Lungenfunktionsprüfung	20
B. Untersuchungsgang zur Testung von	
Pentazocin und Placebo	28
I. Messung der Kreislaufgrößen	31
II. Bestimmung des Säure-Base-	
Status und des O_2 -Partialdruckes	31
III. Bestimmung der psychischen	
Reaktionslage	40
C. Statistik	42
ERGEBNISSE	44
DISKUSSION	55
ZUSAMMEFASSUNG	66
TABELLARISCHER ANHANG	70 - 122
LEBENS LAUF	136

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Im Jahre 1864 entdeckten der französische Physiologe Claude BERNARD und der deutsche Chirurg NUSSBAUM unabhängig voneinander, daß Morphin geeignet sei, die Chloroform-Narkose zu vertiefen und zu verlängern. BERNARD fand darüberhinaus, daß die praeanaesthetische Applikation von Morphin den Chloroform-Bedarf für die Narkose mindert und damit das Narkoserisiko verringert. Diese Entdeckungen wurden zuerst in Frankreich praktisch genutzt, wo mehrere Chirurgen dazu übergingen, vor Chloroform-Narkosen Morphin zu verabfolgen, um die günstigen Wirkungen dieser Kombination dem Patienten nutzbar zu machen (zusf. Darst. s. bei DUNCAM, 1947, S. 375 ff.) (20).

Die Anwendung von Morphin und morphinartigen Analgetika als Praemedikationspharmaka für Patienten, die zur Narkose vorgesehen sind, hat sich bis zum heutigen Tag erhalten und gehört zu den Routinemaßnahmen des Anaesthesisten. Die Gründe hierfür haben sich geändert. Nicht mehr die Einsparung des Narkosemittels steht im Vordergrund, sondern die praeanaesthetische Sedierung des Patienten, die mit Opiaten⁺ in der Regel gut gelingt.

⁺ Unter dem Terminus "Opiate" sollen Pharmaka verstanden werden, die in ihrer Wirkung dem Hauptalkaloid des Opium, dem Morphin, vergleichbar sind. Sie können wie Morphin nativ, halbsynthetisch und vollsynthetisch sein. (KUSCHINSKY und LÖLLMANN, 1972, S. 132) (45).

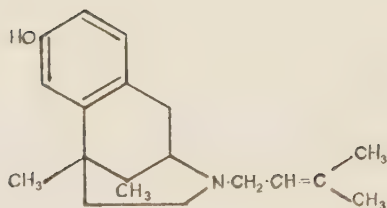
Niemand bezweifelt den Wert der praeanaesthetischen Sedierung an sich, es bestehen jedoch unterschiedliche Anschauungen darüber, ob Opiate hierzu verwendet werden sollen. Von ADRIANI (1959) (1) wird dies ausdrücklich befürwortet. COHEN und BEECHER (1951) (16) hingegen kamen in einer ausführlichen Untersuchung an 585 Patienten zu dem Schluß, daß Opiate vor der Narkose nur solchen Patienten gegeben werden sollten, die Schmerzen haben; in allen anderen Fällen sei Pentobarbital ein gleichwertiges Sedativum mit geringeren Nebenwirkungen (vgl. auch BEECHER, 1955) (8). Da jedoch der Sinn der praeanaesthetischen Medikation von Opiaten nicht nur in der Erzeugung einer ausreichenden Sedierung vor der Narkose zu suchen ist, sondern auch im Hinblick auf den Narkoseverlauf und auf die Schmerzminderung in den ersten postoperativen Stunden erfolgt, sollte auf die präanarkotische Gabe von Analgetika nicht verzichtet werden. Von GRAVENSTEIN und BEECHER (1957) (26) wurde gezeigt, daß die praeoperative Gabe von Morphin das Intervall zwischen Operationsende und dem Beginn der ersten Schmerzen statistisch signifikant verlängert gegenüber Placebo. Andererseits darf nicht vergessen werden, daß den Opiaten eine atemdepressorische Wirkung eignet, die im allgemeinen umso stärker zum Tragen kommt, je schlechter die körperliche Verfassung der Patienten ist. Von PIERCE und GAROFALO (1965) (57) wurde beobachtet, daß die kombinierte Verabreichung von Meperidin, Promethazin und Pentobarbital bei Patienten, die für herzchirurgische Eingriffe vorgesehen sind, zur arteriellen Hypoxämie (O_2 -Sättigungswerte unter 9%) führen kann;

nach Pentobarbital allein wurde dies nicht gesehen. Barbiturate wiederum können gerade im Alter anstelle von Beruhigung Erregung hervorrufen (s.KANOWSKI, 1972) (40). Wirksame praeoperative Sedierung des Patienten ohne stärkere Beeinträchtigung seiner Vitalfunktionen ist demnach ein Ziel, das umso schwerer zu erreichen ist, je höher das Alter und je schlechter der Allgemeinzustand des Patienten ist.

Das Thema der vorliegenden Arbeit war es, an einem geriatrischen Patientengut die Wirkung eines neueren Analgetikum der 6,7-Benzomorphan-Reihe, Pentazocin, auf Atmung, Kreislauf und Psyche zu untersuchen mit dem Ziel, eine Substanz zur Praemedikation zu finden, die gerade dem älteren Menschen ohne schwerwiegende Beeinträchtigungen von Seiten der Atmung und des Kreislaufes im Rahmen der Narkosevorbereitung appliziert werden kann. Die analgetische Wirkung von Pentazocin steht außer Zweifel, sie bedurfte keiner besonderen Überprüfung mehr. Über die atemdepressorische und sedative Wirkung von Pentazocin liegen in der Literatur Angaben vor; sie schienen uns nicht ausreichend zu sein, um die vorliegende Fragestellung ohne eigene Untersuchungen klären zu können.

CHEMIE, PHARMAKOLOGIE UND KLINISCHE WIRKUNGEN VON
PENTAZOCIN

Pentazocin ist eine Verbindung aus der Reihe der Benzomorphan-Derivate; seine chemische Bezeichnung ist D'L-2'-Hydroxy-5,9-dimethyl-2-(3,3-dimethylallyl)-6,7-benzomorphan. Diese Verbindung ist in sauren wässrigen Lösungen löslich; als Lösungsmittel wird vorwiegend Milchsäure verwendet. Pentazocin ist in Deutschland (BRD) unter dem Namen Fortral® als Präparat der Winthrop GmbH., Frankfurt/Main, im Handel.⁺



Pentazocin

⁺ Für die Überlassung von Fortral® (Ampullen) und für die Hilfe bei der Beschaffung von Literatur über Pentazocin danken wir der Firma Winthrop GmbH., Frankfurt/Main.

Es kann in Form von Kapseln (50 mg Pentazocin-Base pro Kapsel) und Suppositorien (50 mg Pentazocin-Base pro Suppositorium) oder parenteral dem Patienten verabfolgt werden. Für die parenterale Anwendung stehen Ampullen zur Verfügung mit Pentazocin-Lactat (pH = 4,58; Wirkstoffgehalt: 30 mg Pentazocin-Base pro ml Lösung; Ampulleninhalt: 1 ml). Pentazocin-Lactat-Lösung, so wie sie in den Fortral® - Ampullen vorliegt, ist gut mischbar mit Atropin Sulfat, Scopolamin Hydrobromid und Promethazin Hydrochlorid. Die gleichzeitige Verabreichung von Pentazocin-Lactat zusammen mit Diazepam- oder Barbituratlösungen in einer Mischspritze führt zu Ausfällungen. Die bedenklichste Nebenwirkung der Opiate ist ihre Eigenschaft, bei wiederholter Anwendung "Sucht" zu erzeugen. Diese Nebenwirkung, deren schädliche Folgen bereits früh erkannt wurden, initiierte bei Pharmakologen und Klinikern anhaltende Bemühungen, Analgetika zu finden, die in ihrer schmerzstillenden Potenz dem Morphin vergleichbar sind, ohne über dessen euphorisierende (und damit "Sucht"-erzeugende) Eigenschaften zu verfügen.

Einer der Wege, die zu diesem Ziele hin beschritten wurden, führte zu den sogenannten Morphin-Antagonisten. Bei dieser Stoffgruppe handelt es sich um Verbindungen, die geeignet sind, die Wirkungen von Morphin oder morphinartigen Analgetika wieder aufzuheben. Von IASAGNA und BEECHER (1954) (47) gezeigt, daß N-allyl-Normorphin (Nalorphin), ein stark wirksamer Morphin-Antagonist, in Dosen von 10 mg und 15 mg ein wirksames und dem

Morphin durchaus vergleichbares Mittel zur Bekämpfung des postoperativen Schmerzes sei. Die Feststellung von ISBELL (1956) (33), daß Nalorphen bei ehemals "Sucht"-kranken menschlichen Probanden ("postaddicts") nach langdauernder Zufuhr weder psychische Abhängigkeit noch Entzugssymptome erzeuge, schien geeignet, diesem Stoff eine breitere klinische Anwendung zu sichern. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß Nalorphen bei ungefähr 20 Prozent der behandelten Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen führt - von Dysphorie bis hin zu schweren psychotiformen Reaktionen vorwiegend in Form von Halluzinationen (KEATS und TELFORD, 1957) (42). Diese psychotomimetische Wirkung war es letztlich, die einer weiteren klinischen Anwendung des Nalorphen entgegenstand.

Besser geeignete Analgetika vom Typ der Opiat-Antagonisten ließen sich durch Abwandlung des Morphinmoleküls herstellen. Von ARCHER, ALBERTSON, HARRIS, PIERSON, BIRD, KEATS, TELFORD und PAPADOPOULOS wurde 1962 (2) über eine Stoffgruppe, Benzomorphan-Derivate, berichtet, deren Vertreter zumindest im Tierexperiment, über zum Teil beachtliche analgetische Eigenschaften verfügten. Eine vielversprechende Verbindung aus dieser Stoffgruppe, WIN 20,228 (das später den internationalen Freinamen "Pentazocin" erhielt), wurde in der Folgezeit genauer untersucht und schien in seinen Wirkungseigentümlichkeiten weitgehend den Erwartungen zu entsprechen, die an ein breiteinsetzbares Analgetikum gestellt werden. Pentazocin erwies sich sowohl beim Tier (HARRIS und PIERSON, 1964) (29) als auch beim Menschen (KEATS und TELFORD, 1964) (43) als schwacher Morphin-Antagonist.

Von JASINSKI, MARTIN und HÆLDKE (1970) (35) wurde nachgewiesen, daß Pentazocin 1/50 der morphin-antagonistischen Wirksamkeit von Nalorphin besitzt - geprüft an morphinsüchtigen Personen mit einem täglichen Morphinbedarf von 240 mg.

Die Morphin-antagonistische Potenz des Pentazocin ist zu schwach, um klinisch nutzbar gemacht werden zu können, sie kann sich aber als störend erweisen, wenn Pentazocin bei Patienten eingesetzt wird, die vorher Opiate erhalten haben. So wurde von BEAVER, WALLENSTEIN, HOWDE und ROÆRS (1966) (7) im Rahmen einer klinischen Prüfung von Pentazocin beobachtet, daß 10 von 48 tumorkranken Patienten mit chronischen Schmerzen und chronischer Opiate-Medikation auf eine Einzelgabe von 20 bis 80 mg Pentazocin mit echten Entzugssymptomen reagierten.

Der zeitliche Abstand zwischen der Injektion von Pentazocin und der vorausgehenden Gabe eines Opiates (Methadon, Levorphanol, Meperidin, Morphin oder Hydromorphon) betrug 3 bis maximal 12 Stunden.

Die wichtige Frage, ob Pentazocin geeignet sei, selbst "Sucht" im Sinne der Opiate zu erzeugen, wird im allgemeinen verneint. Von FRASER und ROSENBERG (1964) (23) wurde festgestellt, daß die "Sucht"-erzeugende Wirkung ("addictiveness") von Pentazocin etwa der des d-Proxypyphen (eines schwachen Analgetikum aus der Methadon-Reihe) entspricht und damit weit unterhalb der des Morphins liegt. Nach JASINSKI, MARTIN und HÆLDKE (1970) (35) hingegen führt die langdauernde Zufuhr von Pentazocin zu einer eigenen Form von "Sucht" bzw. Abhängigkeit ("dependence") und die abrupte Unterbrechung dieser

Zufuhr zu einem deutlichen, wenn auch milden, Entzugssyndrom. Auch von diesen Autoren wird das "abuse potential" von Pentazocin gering eingeschätzt. Vereinzelte Fallberichte über den Mißbrauch von Pentazocin liegen vor (KEUP, 1968; (44) COUNCIL ON DRUGS, AMA, 1969; (18) SANDOVAL und WANG, 1969; (62) SCHOLLAR, IDANPAXN-HEIKILÄ und KEATS, 1969; (64). Sie reichen nicht aus, um Pentazocin als Betäubungsmittel (im Sinne des Opiumgesetzes) einzustufen. Dieser Umstand und die günstigen Berichte über die analgetische Wirkung beim Menschen förderten die klinische Verbreitung von Pentazocin außerordentlich.

Schmerzbeeinflussung

Klinisch-pharmakologische Berichte über die analgetische Wirksamkeit von Pentazocin beim Menschen liegen in größerer Zahl vor (zusf. Lit. s. bei JANZEN, KEIDEL, HERZ und STEICHELE, 1972) (34). Von BERKOWITZ, ASLING, SHNIDER und LEONG WA Y (1969) (12) wurde gezeigt, daß Pentazocin in einer Dosierung von 45 mg/70 kg Körpergewicht i.m. bei postoperativen Patienten in den ersten 60 Minuten nach der Applikation eine klinisch befriedigende Analgesie ("good relief") und in den folgenden 120 Minuten eine klinisch ausreichende ("moderate to good relief") Analgesie erzeugt. In enger Korrelation zum analgetischen Effekt stehen hierbei die zusätzlich bestimmten Plasmaspiegel für Pentazocin. KEATS und TELFORD (1964) (43) prüften, ebenfalls an postoperativen Patienten, verschiedene Dosierungen von Pentazocin 45 und 90 Minuten nach der intramuskulären Injektion auf ihre analgetische Wirksamkeit.

Es zeigte sich, daß bereits 10 mg/70 kg Körpergewicht i.m. ein Ausmaß an Analgesie bewirkten, das auch durch die Verdoppelung und Vervielfachung dieser Dosis nicht mehr gesteigert werden konnte. 10 mg Pentazocin entsprachen $\cong$ 10 mg Morphin. STÆLTING (1965) (71) fand bei seinen Untersuchungen an postoperativen Patienten, daß 30 mg Pentazocin $\cong$ 10 mg Morphin gleichzusetzen seien. Von PADDOK, BEER, BELLEVILLE, CILIBERTI, FORREST und MILLER (1969) (55) wurde Pentazocin und Morphin an insgesamt 1074 postoperativen Patienten mit Hilfe eines "Score" vergleichend geprüft. Die Beobachtungsperiode für den analgetischen Effekt betrug 225 Minuten. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß bei intramuskulärer Applikation 36 mg Pentazocin $\cong$ 10 mg Morphin entsprächen. BEAVER, WALLENSTEIN, HOEDE und ROGERS (1969) (7) verglichen den analgetischen Effekt von Pentazocin und Morphin (beide intramuskulär) an tumorkranken Patienten mit chronischen Schmerzen. Sie fanden eine Beziehung von 60 mg Pentazocin $\cong$ 10 mg Morphin. Die zitierten Beispiele zeigen, daß die Festlegung äquianalgetischer Dosen nicht zu einheitlichen Ergebnissen führt. An schmerzfreien Probanden wurde von HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LÖNN und MORRISON (1967) (28) mit Hilfe eines dosierten mechanischen Reizes auf die Tibia ("tibial pressure algometry") die analgetische Wirkung von 20, 30, 40 und 60 mg Pentazocin (jeweils bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 57-58 kg) untersucht. Die Beobachtungszeit für den analgetischen Effekt betrug 90 Minuten. Eine der Dosis von 10 mg Morphin (bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 61 kg)

vergleichbare analgetische Wirkung zeigte Pentazocin nur nach 60 mg (bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 57 kg). Die Dosis von 20 mg Pentazocin (bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 58 kg) zeigte überhaupt keine Wirkung. Die übrigen Dosen (30 mg und 40 mg) erzeugten intermediäre analgetische Effekte.

Wirkung auf die Atmung

Von KEATS und TELFORD (1964) (43) wurde bei 8 gesunden, nicht narkotisierten Männern zwischen 22 und 29 Jahren die Wirkung von Pentazocin und Morphin auf die Atmung untersucht. Für jeden der 8 Probanden wurde eine CO_2 - Antwortkurve aus dem endexpiratorischen alveolären CO_2 -Partialdruck ($P_A\text{CO}_2$, Abszisse) und der alveolären Ventilation ($\dot{V}_A$, Ordinate) nach Einatmung von verschiedenen CO_2/O_2 -Gemischen erstellt - sowohl vor als auch 1 und 3 Stunden nach Gabe von Pentazocin (20 mg/70 kg Körpergewicht i.m.) oder Morphin (10 mg/70 kg Körpergewicht i.m.). Die Rechtsverschiebung der CO_2 -Antwortkurve in Torr nach Applikation der beiden Analgetika wurde bestimmt. Nach der 1. Stunde waren die Effekte beider Medikamente gleich (Rechtsverschiebung nach Morphin: 6,66 Torr, nach Pentazocin: 6,88 Torr), nach der 3. Stunde war der Morphin-Effekt kaum (auf 6,24 Torr, das sind noch 93% des 1-Stunden-Wertes), der Pentazocin-Effekt hingegen deutlich (auf 3,63 Torr, das sind noch 52% des 1-Stunden-Wertes) abgeklungen. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die atemdepressorische Wirkung von 10 mg Morphin und die von 20 mg Pentazocin (jeweils bezogen auf 70 kg

Körpergewicht) einander vergleichbar seien, wobei der Wirkungsrückgang bei Pentazocin offenbar rascher vonstatten geht als bei Morphin. Mit ähnlicher Versuchsanordnung prüften BELLEVILLE und GREEN (1965) (9) an 6 nicht narkotisierten männlichen Probanden die atemdepressorische Wirkung von Pentazocin und Morphin. Aufgrund ihrer Befunde kommen auch diese Autoren zu dem Schluß, daß im Hinblick auf den atemdepressori-schen Effekt 21 mg Pentazocin = 10 mg Morphin entsprachen.

JENNETT, BARKER und FORREST (1968) (36) untersuchten bei 8 wachen männlichen Probanden die Wirkung von Pentazocin (20 mg/70 kg Körpergewicht i.v.), Morphin (10 mg/70 kg Körpergewicht i.v.) und Placebo (physiologische Kochsalzlösung) auf das Atemminutenvolumen, den endexpiratorischen alveolären Kohlendioxid-Partialdruck und auf die Sauerstoff-Aufnahme. Der Untersuchungsgang bestand aus 2 Kontrollmessungen und 3 Verlaufsmessungen ($D_1 = 5-10$ min. p.inj.; $D_2 = 30-40$ min. p.inj.; $D_3 = 60-80$ min. p. inj.). Für die gesamte Beobachtungsperiode (bis D_3) bestand eine statistisch signifikante Erniedrigung des Atemminutenvolumens und ein statistisch signifikanter Anstieg des $P_A CO_2$ ($p < 0,01$). Eine statistisch signifikante Erniedrigung der O_2 - Aufnahme gegenüber Placebo fand sich sowohl für Morphin ($p < 0,01$) als auch für Pentazocin ($p < 0,05$) nur bei D_1 , nicht mehr hingegen bei D_2 und D_3 . Auch diese Autoren kommen zu dem Schluß, daß die atemdepressorische Wirkung von 20 mg Pentazocin i.v. und 10 mg Morphin (beide bezogen auf 70 kg Körpergewicht)

einander ungefähr entsprächen, und bestätigten damit die Ergebnisse der Voruntersucher.

Von LAL, SAVIDGE und CHHABRA (1969) (46), von HENNEBERG (1972) (30) und von BURCHARDI und VOGEL (1972) (13) wurde neben dem arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck auch der arterielle Sauerstoff-Partialdruck als Parameter für die Prüfung der atemdepressorischen Wirkung von Pentazocin herangezogen. LAL, SAVIDGE und CHHABRA (1969) (46) injizierten einem gesunden Probanden 60 mg Pentazocin i.v.; 30 Minuten nach der Injektion war der arterielle pO_2 von 80 Torr auf 72 Torr, der pH-Wert von 7,339 auf 7,333 gefallen und der arterielle pCO_2 von 32 Torr auf 36 Torr gestiegen. Ähnliche Ergebnisse wurden von diesen Autoren bei 10 Patienten, die 24 bis 48 Stunden nach dem Eintreten eines Myokardinfarktes untersucht wurden, erhoben. Es fand sich bei diesen Patienten 30 Minuten nach Pentazocin (60 mg i.v./Patient) ein statistisch signifikanter Anstieg des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes. Das Atemminutenvolumen und die Atemfrequenz veränderten sich dagegen nicht. HENNEBERG (1972) (30) fand bei älteren frisch operierten Patienten nach intravenöser Applikation von 30 mg Pentazocin/Patient ein Absinken des arteriellen pO_2 ; zusätzlich entwickelte sich eine geringgradige metabolische Azidose; der arterielle pCO_2 blieb unbeeinflusst. BURCHARDI und VOGEL (1972) (13) untersuchten Jugendliche nicht narkotisierte Versuchspersonen und stellten nach Pentazocin (0,5 mg / kg i.v.) einen Anstieg des arteriellen pCO_2 fest. Der arterielle pO_2 blieb unbeeinflusst. Auch hier kam es als Zeichen

der metabolischen Azidose zu einer Abnahme des Standard-Bicarbonates. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß Pentazocin in der geprüften Dosierung nur geringe atemdepressorische Wirkungen habe (vgl. auch WRBITZKY, SCHMIDT und VOGEL, 1967) (81).
Über Möglichkeiten, die Atemdepression nach Pentazocin medikamentös aufzuheben, ist nur wenig bekannt.
Von KEATS und TELFORD (1964) (43) stammt der Hinweis, daß weder Nalorphin noch Levallorphan die Pentazocin-bedingte Atemdepression zu beseitigen vermögen.
Von KALLOS und SMITH (1965) (39) wurde gezeigt, daß Naloxon sowohl die Atemdepression als auch die durch Pentazocin hervorgerufenen subjektiven Symptome (z.B. Sedierung) schnell beseitigt.

Wirkung auf Herz und Kreislauf

Von TAMMISTO, TAKKI und TOIKA (1970) (73) wurde an 5 wachen gesunden Probanden die Wirkung von Pentazocin auf den nach RIVA-ROCCI gemessenen Blutdruck und auf die Herzfrequenz untersucht. Zu diesem Zweck wurden den Probanden in viertelstündlichen Abständen jeweils 0,6 mg/kg Pentazocin i.v. injiziert bis zu einer Gesamtdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht. Bei diesem Vorgehen stiegen der diastolische und der systolische Blutdruck an, und die Herzfrequenz nahm zu. Ähnliche Beobachtungen, mit blutiger Messung der Drucke, machten LAL, SAVIDGE und CHHABRA (1969) (46) an 9 Patienten mit frischem Myokardinfarkt. Zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser Kreislaufveränderungen untersuchten TAMMISTO, JÄÄTTELA, NIKKI und TAKKI (1971) (74) das Verhalten

der Brenzcatechinamin-Spiegel (Adrenalin und Noradrenalin) im Plasma nach intravenöser Zufuhr von 1,2 mg/kg Pentazocin i.v. bei 10 wachen Patienten, die sich kleineren chirurgischen Eingriffen zu unterziehen hatten. Zusätzlich wurden der systolische und diastolische Blutdruck (unblutig nach RIVA-ROCCI) und die Herzfrequenz gemessen. Die Autoren beobachteten ein Ansteigen der Brenzcatechinamin-Konzentration im Plasma um ca. 70% gegenüber dem Ausgangswert 5 Minuten nach der Injektion; danach fiel die Konzentration langsam wieder ab. In Obereinstimmung hiermit stiegen der systolische und der diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz an.

An Hunden wurde ein Anstieg des linksventrikulären Druckes und eine Zunahme der Kontraktilität des Herzens nach Pentazocin (2,5 mg/kg Körpergewicht i.v.) festgestellt (LEVITSKY, MULLIN, SLOANE und MORROW, 1971) (49). Die Kontraktilitätszunahme ließ sich durch vorhergehende Gabe von Propranolol weitgehend verhindern, nicht jedoch durch vorausgehende Reserpin-Behandlung der Versuchstiere. Die Autoren vermuten aufgrund ihrer Befunde, daß Pentazocin eine β -adrenerge Wirkung auf das Herz ausübe.

Wirkungen auf die Psyche und Nebenwirkungen

Im Vordergrund der Wirkungen auf die Psyche steht der sedierende Effekt von Pentazocin. HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LOAN und MORRISON (1967) (83) untersuchten im Rahmen eines Doppelblindversuches die sedierenden Eigenschaften von Pentazocin u.a. im Vergleich mit

Morphin mit Hilfe eines "Score". Pentazocin wurde in Dosen von 20, 30, 40 und 60 mg (i.m., bezogen auf ein Körpergewicht von 58-60 kg) geprüft. Der sedierende Effekt ("percentage incidence of good and fair sedation") nahm mit der Dosis zu; bei 60 mg überstieg er bereits den des Morphin (10 mg i.m.) (vgl. auch BELLEVILLE, FORREST, ELASHOFF und LASKA, 1968) (10). In ähnlicher Weise verglichen NORRIS und TELFER (1968) (54) Morphin und Pentazocin miteinander. Sie fanden, daß 20 mg Pentazocin i.m. und 10 mg Morphin i.m. eine vergleichbare Sedierung erzeugten. Neben dem sedierenden Effekt werden Wirkungen gesehen, die unerwünscht sind; zu ihnen gehören Dysphorie und Halluzinationen, aber auch Euphorie, sowie verschiedene vegetative Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Schwindel. Über solche Nebenwirkungen wird fast bei allen klinischen Versuchsreihen berichtet (BELLEVILLE und GREEN, 1965;(9) BEAVER, WALLENSTEIN, HOUE und ROGERS, 1966 (7); HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LOAN und MORRISON, 1967 (83); PADDOCK, BEER, BELLEVILLE, CILIBERTI und FORREST, 1969 (55); BERKOWITZ, ASLING, SHNIDER und LEONG WAY, 1969 (12)). Übelkeit und Erbrechen zusammengekommen scheinen in der Häufigkeit ihres Auftretens dosisabhängig zu sein (HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LOAN und MORRISON, 1967) (83).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Pentazocin aufgrund seiner vielfältigen Wirkungsqualitäten weder der Gruppe der Morphin-Antagonisten noch der Gruppe der morphinartigen Analgetika (Agonisten)

eindeutig zugeordnet werden kann. Auf den Versuch einer Zuordnung wird in Anlehnung an JAFFE (in GOODMAN und GILMAN, 1970 S. 237 ff.) (25) deshalb bewußt verzichtet (vgl. auch MARTIN, 1967) (51).

Begründung des eigenen methodischen Vorgehens

Für unsere eigenen Untersuchungen wählten wir drei verschiedene Dosen von Pentazocin, die stets intramuskulär appliziert wurden:

$$P_1 = 0,8 \text{ mg/kg KGEW}$$

$$P_2 = 1,3 \text{ mg/kg KGEW}$$

$$P_3 = 1,8 \text{ mg/kg KGEW}$$

P_1 ist eine klinisch gebräuchliche und gut verträgliche Dosis für den normalgewichtigen Patienten mit ausreichendem analgetischem Effekt. Die Gesamtmenge entspricht im allgemeinen dem Inhalt zweier Ampullen (60 mg Fortral®).

P_2 und P_3 sind höher gewählt und liegen über der klinisch üblichen Dosierung für Pentazocin. Dies erwies sich als notwendig, da neben dem sedativen Effekt auch Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf untersucht werden sollten und zu erwarten war, daß diese mit steigender Dosis auch deutlicher zutage treten würden.

Über die Verträglichkeit höherer Dosen von Pentazocin gab uns die folgende Literatur Aufschluß. Von KEATS und TELFORD (1964) (43) wurde über drei jugendliche Probanden berichtet, die Pentazocin in Dosen von 3,0 mg/Körpergewicht, 4,9 mg/Körpergewicht und 6,0 mg/Körpergewicht intravenös erhielten zur Prüfung der Wirkung

auf verschiedene Kreislaufparameter. Die Dosen wurden in Teilen appliziert; einer der Probanden erhielt innerhalb von 58 Minuten eine Gesamtmenge von 340 mg (!) Pentazocin intravenös (entsprechend 6,0 mg/Körpergewicht), ohne daß ernste Unverträglichkeitserscheinungen aufgetreten sind. Auch TAMMISTO, TAKKI und TOIKKA (1970) (73) verwendeten hohe Dosen von Pentazocin. Zur Prüfung des Effektes auf Blutdruck und Herzfrequenz wurde Pentazocin in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht intravenös (geteilte Dosen, die über einen Zeitraum von 60 Minuten appliziert wurden) injiziert.

Auch diese Probanden zeigten keine ernsten Unverträglichkeitserscheinungen. In einer anderen Untersuchungsreihe applizierten TAMMISTO, JÄÄTTELÄ, NIKKI und TAKKI (1971) (74) Pentazocin 1,2 mg/kg Körpergewicht intravenös über 60 Sekunden. Auch hier waren Unverträglichkeiten nicht aufgetreten.

Diese Befunde ermutigten uns, ebenfalls höhere Dosen (1,3 mg/kg und 1,8 mg/kg Körpergewicht) zu wählen, zumal zu erwarten war, daß durch die Resorptionsverzögerung aufgrund intramuskulärer Applikation die Anflutung von Pentazocin sich langsamer vollziehen würde als nach intravenöser Gabe.

VERSUCHSPERSONEN UND METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 25 männlichen Patienten der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin, Klinikum Westend, vorgenommen. Das Lebensalter dieser Patienten lag zwischen 60 und 69 Jahren. Die Probanden waren wegen unterschiedlicher urologischer Erkrankungen in die Klinik aufgenommen worden; bei keinem bestand eine Niereninsuffizienz (Kreatinin i.S. < 1,5 mg %). Einen Überblick über die verschiedenen Krankheitszustände unserer Probanden gibt die nachstehende Zusammenstellung; hierbei weist ein Patient jeweils eine oder mehrere der aufgeführten Erkrankungen auf.

1. <u>Urologisches Grundleiden</u>	<u>Patientenzahl</u>
Blasenpapillom	5
Prostataadenom	14
Blasencarcinom	10
Scrotaltumor (benigne)	1
Nephrolithiasis	1
Nierencyste	1
Hydronephrose	2
2. <u>Herz- und Kreislauferkrankungen</u>	
Koronarinsuffizienz	19
(EKG und anamnestisch)	
(davon 2 Patienten mit länger zurückliegendem Myokardinfarkt)	

Herzinsuffizienz (digitalisiert)	8
Arterieller Hochdruck (RR > 160 mmHg syst.) (Patienten mit einem diastolischen Druck > 100 mmHg sind in unserem Kollektiv nicht enthalten).	11
Arterielle Durchblutungs- störungen der Extremitäten	1

3. Lebererkrankungen

Pathologischer Ausfall des Bromsulphophthalein-Testes (ohne nähere Abklärung der zugrundeliegenden Funktions- störung)	3
--	---

4. Sonstige Erkrankungen

Diabetes mellitus (Altersdiabetes)	4
Anämie (< 12g% Hämoglobin)	10

Da das experimentelle Vorhaben ein Kollektiv von lungengesunden Probanden zur Voraussetzung hatte, wurde bei allen 25 Probanden eine Lungenfunktionsprüfung vorgenommen. Alle Messungen der Lungenvolumina, der 1-Sekundenkapazität und des Atemgrenzwertes wurden am sitzenden ausgeruhten Patienten durchgeführt. Als Meßgerät diente der Volumograph 3^o (Firma Mijnhardt, Zeist, Niederlande).

A. Lungenfunktionsprüfung

Zur Errechnung der Totalkapazität der Lunge (TK) bestimmten wir die Vitalkapazität (VK) und das Residualvolumen (RV).

Die Vitalkapazität ist definiert als Volumendifferenz zwischen maximaler Einatmung und maximaler Ausatmung (HUTCHINSON, 1844, 1846, zit. n. ULMER, REICHEL und NOLTE, 1970) (78).

Das Residualvolumen entspricht derjenigen Gasmenge, die nach maximaler Ausatmung noch in der Lunge verbleibt.

Die Summe aus Vitalkapazität und Residualvolumen ergibt die Totalkapazität:

$$VK + RV = TK.$$

Die Messung des Residualvolumens erfolgte mit Hilfe der Heliummischmethode (HURTADO und FRAY, 1933 (32); vgl. auch ZIMMERMANN und MAURATH in FREY, HÜGIN und MAYRHOFFER, 1971, S. 186 f.) (84).

Die von uns gemessenen Lungenvolumina sind für alle Patienten in Tab. I zusammengestellt. Angegeben wurden für TK und VK die altersentsprechenden Sollwerte (SW) und die gemessenen Istwerte (IW) in Litern (l). Die Sollwerte sind den Tabellen von BALDWIN, COUNAND und RICHARDS (1949) entnommen. (4) Zu ihrer Festlegung sind außer dem Alter des Probanden auch seine Körpergröße und sein Körpergewicht (und damit die Körperoberfläche, KOF) erforderlich, so daß diese Größen in Tab. I mitaufgeführt sind. Die (gemessenen) Istwerte für VK und TK sind für jeden Probanden zusätzlich noch in Prozenten

der jeweiligen Sollwerte (%SW) angegeben. Da die Größe der VK in Abhängigkeit vom Lebensalter, vom Körpergewicht, von der Körperstellung, ja sogar vom Füllungszustand des Magens, abhängig ist, wurde von uns in Anlehnung an ULMER, REICHEL und NOLTE (1970 S. 6 f.) (78) erst eine Abnahme des Istwertes der VK und mehr als 40% vom Sollwert als pathologisch gewertet. In ähnlicher Weise verfahren wir bei der Beurteilung der TK.

Die Größe des RV wurde für jeden Probanden in Litern (l) und darüberhinaus in Prozenten des Istwertes der Totalkapazität (%IwDTK) angegeben. Als oberer Grenzwert für ein normales RV werden 35% des IwDTK angenommen. (HURTADO und FRAY, 1933; (32); vgl. auch ULMER, REICHEL und NOLTE, 1970, S. 7f. (78)).

Dynamische Größen der Lungenfunktion:

Wir bestimmten die 1-Sekundenkapazität und den Atemgrenzwert. Die Messung der 1-Sekundenkapazität (1-SK, Tiffeneau-Test) erfolgt dadurch, daß man den Patienten am Ende einer normalen Ausatmung so tief wie möglich einatmen läßt. Nachdem das maximale Inspirationsniveau erreicht ist, hält der Patient die Luft kurz an, um dann so schnell wie möglich wieder auszuatmen. Dasjenige Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet wird, wird als 1-Sekundenkapazität (1-SK) bezeichnet und in Litern pro Sekunde (l/sec) angegeben. Zusätzlich wird dieser Wert in prozentuale Beziehung zur Ist-VK (%IwDTK) gesetzt; unterschreitet die 1-SK in der von uns untersuchten Altersgruppe 60% der Ist-VK, so liegt

VP	ALTER	KGR. [cm]	KGEW. [kg]	KOF [m ²]	TK		VK		RV		1-SK		AGW				
					SW [l]	IW [l]	%SW	SW [l]	IW [l]	%SW	%IWDK [l/sec]	IW [l]	%IWDVK [l/min]	SW [l/min]	IW [l/min]		
21	66	188	87,0	1,97	5,0	4,9	98	3,5	3,8	108	1,1	22	2,7	71	102	83	81
22	61	174	72,0	1,81	5,3	6,7	126	3,7	5,1	138	1,6	24	3,4	67	98	88	90
23	61	172	80,0	1,95	5,1	5,1	100	3,6	3,5	97	1,6	31	2,2	63	97	68	70
24	66	164	63,0	1,68	4,8	4,8	100	3,4	3,5	103	1,3	28	2,2	63	84	60	71
25	63	168	80,0	1,90	5,1	6,2	120	3,5	4,2	120	2,0	31	3,0	71	101	65	64
26	69	154	69,0	1,67	4,4	4,5	101	3,1	3,1	100	1,4	32	2,5	81	77	48	62
27	62	169	80,0	1,90	5,0	5,2	104	3,5	4,1	116	1,1	29	3,1	76	91	70	77
28	63	163	62,0	1,66	4,9	4,1	84	3,4	3,4	100	1,1	28	2,2	65	88	69	78
29	63	168	75,0	1,85	5,0	4,7	94	3,5	3,5	100	1,2	26	2,2	63	90	60	66
30	67	171	68,0	1,80	5,0	5,2	104	3,5	3,5	100	1,7	33	2,4	69	88	58	66
31	62	170	61,0	1,70	5,1	5,1	100	3,5	3,6	102	1,5	29	2,3	64	92	69	75

eine pathologische Abweichung vor. (vgl. ULMER, REICHEL und NOLTE, 1970, S. 11ff. u. S. 191 f.) (78). Der diagnostische Wert dieses Verfahrens wird nach ULMER, REICHEL und NOLTE (1970, S. 12 f.) (78) erheblich eingeschränkt durch die unphysiologisch starke intrathorakale Drucksteigerung bis zu 60 cm H₂O, die selbst bei stärkster körperlicher Arbeit sonst nicht erreicht wird. Bei der Versuchsperson (VP) 17 betrug die prozentuale Abweichung des 1-Sekundenwertes von der Ist-VK 46%; dieser an sich pathologische Wert kam offensichtlich durch mangelhafte Kooperation in dieser Phase der Lungenfunktionsprüfung zustande. Diese Annahme wird nahegelegt durch alle anderen im Normbereich liegenden Ventilationswerte (s. Tab. I).

Der Atemgrenzwert (AGW) bezeichnet das durch willkürliche Hyperventilation (Atemfrequenz um 30/min.) maximal mögliche Atemminutenvolumen. Da diese Messung für den Patienten sehr anstrengend ist, erfolgte sie jeweils nur über 10 Sekunden. Die Ausrechnung erfolgte durch Ausmessung der einzelnen Atemzüge und Umrechnung auf eine Minute. Angegeben sind jeweils der altersentsprechende Sollwerte (SW) und der gemessene Istwert (IW), beide in Litern/Minute (l/min), Darüberhinaus die prozentuale Abweichung des Istwertes vom Sollwert (%SW). Der diagnostische Wert des AGW ist relativ gering, da seine Messung mit erheblichen methodischen Fehlermöglichkeiten belastet ist, insbesondere bei älteren Patienten. Nur grobe Abweichungen vom Sollwert sind deshalb zu verwerfen (ULMER, REICHEL und NOLTE, 1970, S. 13 f.) (78).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den erheblichen Unstimmigkeiten, die in der Literatur über die Aussagekraft der verschiedenen Ventilationsgrößen gefunden werden, auch die klinische Beurteilung der Patienten zusammen mit der Blutgasanalyse und der röntgenologischen Untersuchung der Lungen mit herangezogen wurde, um ein Urteil darüber zu erhalten, ob die ausgewählten Probanden "lungengesund" im Sinne unserer experimentellen Forderung waren. Die Thoraxübersichtsaufnahmen unserer Versuchspersonen wiesen in keinem Falle andere als altersentsprechende Veränderungen der Lungen auf. Die Individualwerte der arteriellen Blutgasanalyse (Mittelwerte aus jeweils zwei zeitlich getrennten Blutgasanalysen; Zeitabstand ca. 15 - 20 Minuten) sind in Tab. II zusammengestellt.

Für erwachsene Männer finden sich bei WINTERS, ENGEL und DELL (1967, S. 289) (8°C) folgende Normwerte mit Standardabweichung (gemessen mittels der auch von uns verwendeten und weiter unten beschriebenen Astrup-Methode) für das arterielle Blut (arterialized capillary blood):

$$\text{pH } 7,390 \pm 0,015$$

$$\text{pO}_2 \text{ } 41,2 \pm 2,5 \text{ Torr}$$

$$\text{Base Excess } -0,1 \pm 1,2 \text{ meq/l.}$$

Ein Normwert für Standard-Bicarbonat ist in dieser Zusammenstellung nicht angegeben; er liegt nach ASTRUP und SIGGAARD-ANDERSEN (1963; zit. n. DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., Basel, 1968, S. 567) (85) für erwachsene Männer im "Kapillarplasma" bei:

22,1 - 25,8 meq/l.

Vergleicht man die aus der Literatur genommenen Normwerte mit den Mittelwerten ($\bar{X}_m$) unseres Probandenkollektivs, so ergibt sich eine enge Übereinstimmung für die Base Excess- und für die Standard-Bicarbonat-Werte. Für pCO_2 hingegen wurde von uns ein etwas niedrigerer Mittelwert gemessen - bedingt durch Hyperventilation einzelner Patienten - und dem entsprechend auch ein etwas erhöhter mittlerer pH-Wert (s. Tab. II). Der mittlere arterielle Sauerstoff-Partialdruck unseres Probandenkollektivs betrug:

$73,7 \pm 9,2$ Torr.

Da der pO_2 im arteriellen Blut eine altersabhängige Größe ist (LOEW und THEWS, 1962 (50); ULMER und REICHEL, 1963 (77)), war zu prüfen, in wie weit der mittlere Ausgangswert unseres Probandenkollektivs für pO_2 mit den Werten aus der Literatur übereinstimmt. Von LOEW und THEWS (1962) (50) wurde ein alineaes, von ULMER und REICHEL (1963) ein lineares Absinken des arteriellen pO_2 in Abhängigkeit von Lebensalter festgestellt. Für die Altersgruppe der Über-60-jährigen wurden von LOEW und THEWS (1962) (50) ein mittlerer:

pO_2 von 70,0 Torr

(N = 29; polarographisch aus Blut vom hyperämisierten Ohr läppchen bestimmt), von ULMER und REICHEL (1963) (77) ein mittlerer:

pO_2 von $79,7 \pm 8,5$ Torr

(N = 10; polarographisch aus arteriellem Blut bestimmt) angegeben.

Berücksichtigt man, daß die Gruppe der Ober-60-jährigen bei LOEW und THEWS (1962) (50) Personen bis zum Alter von 82 Jahren enthält und daß ein Teil dieser Personen "zweifelloos ein mehr oder weniger ausgeprägtes Emphysem mit erheblichen Verteilungsstörungen hatte", und berücksichtigt man ferner, daß die Gruppe der Ober-60-jährigen bei ULMER und REICHEL (1963) (77) nur Probanden ohne "kardiale oder pulmonale Leiden" zwischen 60 und 70 Jahren enthielt, so erklärt sich der Inhomogenität der beiden verglichenen Probandengruppen. Der von uns an 60 - 69-jährigen "lungengesunden" Männern gemessene mittlere:

pO_2 - Wert von $73,7 \pm 9,2$ Torr

passt sich gut ein und scheint der Altersnorm zu entsprechen.

B. Untersuchungsgang zur Testung von PENTAZOCIN
und PLACEBO.

Pentazocin wurde in drei verschiedenen Dosierungen

$P_1 = 0,8 \text{ mg/kg Körpergewicht, (N = 6)}$

$P_2 = 1,3 \text{ mg/kg Körpergewicht, (N = 5)}$

$P_3 = 1,8 \text{ mg/kg Körpergewicht, (N = 4)}$

untersucht. Einer dieser Probanden (Versuchsperson 30)
erbrach wiederholt während des Untersuchungsganges und
mußte deshalb aus der Auswertung ausgeschlossen werden.
So daß die Probandenzahl für P_3 von ursprünglich 5 auf
4 reduziert wurde.

Placebo

$P_0 = 2 \text{ ml physiologische Kochsalzlösung}$
wurde an 9 Probanden getestet; ($N = 9$).

Die Applikation der Prüfstoffe erfolgte immer intra-
muskulär.

Wir verwendeten zur Testung die Handelsform von Penta-
zocin, das Präparat Fortral[®], welches in Ampullen mit
30 mg . Wirkstoff pro ml Lösung zur Verfügung stand .

Die Testung der Prüfstoffe wurde jeweils am Nachmittag
vorgenommen .

Es wurden nur solche Patienten zu unseren Untersuchungen
herangezogen, die nach mündlicher Unterrichtung über
Art, Risiko und wissenschaftlichen Zweck des Geplanten
Experimentes ihre Einwilligung hierzu gegeben hatten .
Die Patienten wurden dazu angehalten, nach dem Essen
einen Mittagsschlaf zu halten, und wurden gegen 14 Uhr
in das Lungenfunktionslaboratorium des Institutes für
Anaesthesiologie geholt und dort auf eine Trage gelegt,

wo sie bis zur Beendigung des Experimentes liegen blieben.

Den Probanden wurden EKG-Elektroden für die Standard-Ableitungen angelegt. Danach wurde nach örtlicher Betäubung mit Lidocain (1%) die rechte oder linke Arteria radialis mittels Braumüle[®] kanüliert (zusf. Darst. bei PATSCHKE, 1972)(56) . und zur blutigen Druckmessung über ein Statam-Element an einen 8-Kanal-Schreiber der Firma Hellige, Freiburg i.Br., angeschlossen. 24 und 48 Stunden nach der Arterienpunktion wurde bei allen Probanden die Punktionsstelle inspiziert und der Puls getastet. In keinem Fall trat ein Gefäßverschluß oder eine klinisch nachweisbare Verminderung der Handdurchblutung auf. Ein fehlender Puls wurde bei keinem Probanden festgestellt. Häufiger fanden sich jedoch kleinere oder größere Hämatome in Bereich der Punktionsstelle. Dieser Befund scheint etwas günstiger zu sein als der von HERPFER und HEITMANN (1969) (31), die Arterienpunktionen in der von uns geübten Weise an insgesamt 83 Patienten vornahmen und bei 42 Patienten Hämatome und bei 11 fehlenden Puls noch 6 Stunden nach der Punktion vorfanden. Es kam jedoch bei keinem Patienten zu einer Gewebnekrose im Versorgungsgebiet der punktierten Arterie.

Die Probanden wurden jeweils nur ein einziges Mal zum Experiment herangezogen. Alle hatten nach der beschriebenen Vorbereitung ca. 15 - 20 Minuten Zeit, um sich an die ungewohnte Umgebung des Laboratoriums zu gewöhnen. In dieser Zeit wurden zwei vollständige arterielle Blutgasanalysen (s.u.) durchgeführt, zweimal Messungen des arteriellen Druckes (blutig) und der Herzfrequenz

vorgenommen (s.u.) und zweimal die psychische Reaktionslage festgelegt. (s.u.). Aus diesen Kontrollwerten K_1 und K_2 , zwischen denen ca. 15 Minuten Wartezeit lagen, wurde ein Ausgangswert (Mittelwert $\bar{K}$) gebildet und als Bezugsgröße für die im Laufe des Experimentes auftretenden Änderungen der einzelnen Meßgrößen verwendet. Die Änderungen der Ausgangswerte (positive oder negative Differenz) nach Injektion des Prüfstoffes sind immer mit dem Symbol Δ versehen.

Nach dieser Adaptationszeit von ca. 20 Minuten, in der auch die Kontrollmessungen stattfanden, erhielt jeder Proband eine intramuskuläre Injektion von Pentazocin (eine der drei verschiedenen Dosen) oder Placebo. Der Untersucher (Stojiljković) wußte bei keinem Probanden, welches Medikament (ob Pentazocin oder Placebo) injiziert worden war. Nach der Injektion wurden in Abständen von 15 Minuten über einen Gesamtzeitraum von 150 Minuten folgende Messungen vorgenommen:

- a) pO_2
- b) Herzfrequenz
- c) systolischer Druck
- d) diastolischer Druck
- e) zusätzlich wurde der psychische Zustand festgelegt (s.u.)

In Abständen von 30 Minuten über einen Gesamtzeitraum von 150 Minuten wurden folgende Werte gemessen bzw. ermittelt:

- a) pH
- b) pCO_2
- c) Standard-Bicarbonat

d) Base Excess .

I . Messung der Kreislaufgrößen

In Abständen von 15 Minuten nach der Injektion von Placebo oder Pentazocin wurden nach Durchspritzung der Braunüle ® und nach der Entnahme des arteriellen Blutes für die pO_2 -Messung bzw. für die Blutgasanalyse der arterielle Druck blutig gemessen und die Standardableitungen des EKG über fünf Herzaktionen abgeleitet. Die Herzfrequenz wurde nach der Formel :

$$\text{Frequenz} = \frac{60}{\text{mittl. RR-Abst. in sec.}}$$

(SCHRÖDER und SÜDHOF, 1964) (65) bestimmt. Es wurde immer der Abstand zwischen der 3. und 4. R-Zacke nach Beginn der Schreibung ausgemessen .

Zur Messung des arteriellen Druckes (systolisch und diastolisch) wurde die Druckkurve der 3. Herzaktion nach Beginn der Schreibung ausgemessen .

Die individuelle (K_1 und K_2) und die gemittelten Ausgangswerte ($\bar{K}$) mit Standardabweichung für den systolischen und diastolischen Druck und für die Herzfrequenz sind in Tab. II zusammengestellt .

II . Bestimmung des Säure-Base-Status und des O_2 -Partialdruckes .

1 . Säure-Base-Status :

zwischen der Wasserstoffionkonzentration, dem Kohlendioxid-Partialdruck und der Bicarbonat-Konzentration des Blutes bestehen mathematisch definierte Beziehungen, die durch die HASSELBALCH-HENDERSON'SCHE Gleichung

ausgedrückt sind :

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot \text{pCO}_2} \quad (\alpha \text{ ist eine Konstante})$$

und zwar der Löslichkeitskoeffizient für CO_2 im Plasma und beträgt bei $37,0^\circ \text{C}$

$$0,03 \frac{\text{mmol/l}}{\text{Torr}}$$

Da pK ebenfalls eine Konstante ist ($6,1$ bei $37,0^\circ \text{C}$), sind drei variable Größen in der HASSELBALCH-HENDERSON'SCHEN Gleichung zu bestimmen.

Folgende Methoden stehen zur Verfügung :

- a) Messung des Blut-pH und des Gesamt- CO_2 -Gehaltes im Plasma.

Diese Methode, die heute weitgehend verlassen ist, geht auf VAN SLYKE zurück (zusf. Darst. s. bei. BARTELS, BÜCHERL, HERTZ, RODEWALD und SCHWAB, 1959). (6) Mit Hilfe des VAN SLYKE'SCHEN "manometric apparatus" wird der Gesamtgehalt des Plasmas an CO_2 bestimmt und über die Beziehung

$$[\text{HCO}_3^-] = [\text{CO}_2]_T - 0,03 \cdot \text{pCO}_2$$

in die HASSELBALCH - HENDERSON'SCHE Gleichung eingeführt, so daß pCO_2 berechenbar wird.

Durch Entwicklung leistungsfähiger CO_2 -Elektroden (STOW, BAER und RANDAL, 1957 (72); SEVERINGHAUS und BRADLEY, 1958 (63)) konnte sich ein weiteres Verfahren durchsetzen, und zwar die

- b) Direkte Messung des pH-Wertes und des pCO_2 im Blut

Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, zwei der drei Variablen der HASSELBALCH-HENDERSON'SCHE Gleichung direkt zu messen. In Deutschland (BRD) häufiger vertreten ist das Gerät von ESCHWEILER, das auf der Arbeit von GLEICHMANN und LÜBBERS (1960)(24) beruht, sowie der AVL-Gas-Check von HARNONCOURT (vgl. auch HALDEMANN und SCHAER, 1971)(27).

Wir verwendeten zur Bestimmung des Säure-Base-Status:

c) die ASTRUP - Methode.

Von BREWIN, GOULD, NASHAT und NEIL (zit. n. REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFER, 1971, S. 90 f.)(84), wurde 1955 darauf aufmerksam gemacht, daß zwischen dem pH-Wert des Blutes und dem Logarithmus des Kohlendioxid-Partialdruckes ($\log p\text{CO}_2$) im physiologischen Bereich ein lineares Verhältnis besteht. Diese Beziehung bildet die theoretische Grundlage der ASTRUP-Methode, die hier näher beschrieben werden soll.

Wir verwendeten zur Durchführung der Astrup-Methode das Gerät vom Typ AME 1 (Radiometer A/S, Kopenhagen, Dänemark).

Im frisch entnommenen und heparinisierten Blut aus der Arterie wird nach Eichung des pH-Meters (Typ PHM 22) zunächst der aktuelle pH-Wert gemessen. Das restliche Blut wird in zwei Portionen geteilt und zur Äquilibration mit zwei verschiedenen CO_2/O_2 -Gemischen (CO_2 -Konzentration ca. 4 Vol% und ca. 8 Vol%) in zwei voneinander getrennte vibrierende Kammern eingefüllt (beide thermostatisiert auf $38,0^\circ\text{C}$). Nach fünfminütiger Äquilibration wird der pH-Wert einer jeden dieser

beiden Blutproben gemessen. Da uns die CO_2 Konzentrationen der beiden zur Äquilibrierung verwendeten CO_2/O_2 -Gemische bekannt sind, erhalten wir für jede der beiden Blutproben ein Wertepaar pH/pCO_2 .

Zum weiteren Vorgehen ist nun das von SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL (1960) (67) und SIGGAARD-ANDERSEN (1962) (68) angegebene Nomogramm erforderlich (Abb. 1). Dieses Nomogramm besteht aus zwei Koordinaten: auf der Abszisse ist der pH-Wert, auf der Ordinate pCO_2 logarithmisch aufgetragen. In das von den beiden Koordinaten begrenzte Feld sind die Buffer-Base-Kurve, die Base-Excess-Kurve und die Standard-Bicarbonat-Skala eingezeichnet.

Mit Hilfe der beiden Wertepaare pH/pCO_2 erhält man zwei Punkte im Nomogramm, die zu einer Geraden verbunden werden. Wird auf dieser Geraden derjenige Punkt aufgesucht, der dem aktuellen pH-Wert entspricht, und von diesem Punkt das Lot auf die Ordinate gefällt, so erhält man den zugehörigen aktuellen pCO_2 -Wert. Die Schnittpunkte der Geraden, deren Neigungswinkel von der Hb-Konzentration des untersuchten Blutes abhängt (ASTRUP, 1961; zit. n. REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFFER, 1971 S. 91) (84), mit der Buffer-Base-Kurve, der Base-Excess-Kurve und der Standard-Bicarbonat-Skala ergeben die jeweiligen Werte für [Buffer Base], [Base Excess] und [Standard-Bicarbonat] (in meq/l). NBB bedeutet [Normal Buffer Base]. Zu diesen Größen müssen einige Erläuterungen gegeben werden (zusf. Darst. s. bei REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFFER, 1971, S. 94 ff. (84) und SIGGAARD-ANDERSEN, 1964) (69).

Standard - Bicarbonat:

der Begriff des "Standard-Bicarbonat" wurde 1957 von JØRGENSEN und ASTRUP (37) eingeführt. Der Begriff soll zum Ausdruck bringen, daß die Bicarbonatkonzentration des Blutes unter standardisierten Bedingungen gemessen wurde, und zwar bei einem $p\text{CO}_2$ von 40 Torr, einer Bluttemperatur von $38,0^\circ\text{C}$ und bei vollständiger Oxygenierung des Hämoglobins. Zu diesem Zweck wird die Blutprobe mit einem CO_2/O_2 -Gemisch äquilibriert, dessen CO_2 -Konzentration 5,6 Vol % beträgt (dies entspricht einem $p\text{CO}_2$ von 40 Torr). Nach der Äquilibrierung wird der pH-Wert gemessen und die umgeformte HASSELBALCH-HENDERSONSCHE Gleichung eingetragen :

$$[\text{St. bic}] = 1,2 \times (\text{Antilog. pH} - \text{pK})$$

der Wert pK beträgt wie üblich 6,1 der Faktor 1,2 ist das Produkt aus

$$\alpha \times \frac{p\text{CO}_2}{\text{Torr}} \quad \left(\alpha = 0,03 \frac{\text{mmol/l}}{\text{Torr}} \right) ; (p\text{CO}_2 = 40 \text{ Torr}) .$$

Den klinischen Wert des "Standard-Bicarbonates" demonstriert ein Experiment, das von JØRGENSEN und ASTRUP (1957) (37) beschrieben wurde. Die Autoren teilten eine Blutprobe in sechs gleiche Portionen und äquilibrierten je zwei mit Kohlendioxid-Partialdrücken von 20, 40, und 80 Torr, von denen wiederum je eine oxygeniertes und eine reduziertes Hämoglobin enthielt. In allen Portionen wurden der Gesamtgehalt an CO_2 , die aktuelle Bicarbonatkonzentration und die Standard-Bicarbonat-Konzentration bestimmt. Es zeigte sich, daß die Standard-Bicarbonat-Konzentration als einzige der gemessenen Größen unter allen genannten Bedingungen unverändert blieb.

Damit war die Unabhängigkeit dieses Parameters von Einflüssen der Atmung (Kohlendioxid-Partialdruck, Sauerstoff-Partialdruck und Sättigungsgrad des Hämoglobins) hinreichend bewiesen. Der Standard-Bicarbonat-Wert ist somit für die Charakterisierung der metabolischen Seite des Säure-Base-Haushaltes sehr gut geeignet und wurde deshalb auch für unsere Untersuchungen mit herangezogen.

Buffer Base (BB) und Base Excess (BE) :

der Begriff der " Buffer Base " (Pufferbase) wurde 1948 von SINGER und HASTINGS (70) eingeführt; sie ist ein Maß für die Pufferkapazität des Vollblutes für fixe Säuren und verhält sich nach der Beziehung :

$$[BB] = [HCO_3^-] + [Buf^-]$$

Hierbei bedeutet $[Buf^-]$ die Konzentration aller Pufferbasen mit Ausnahme des Bicarbonates als da sind (a) im Erythrozyten : das oxygenierte und das reduzierte Hämoglobin sowie organische und anorganische Phosphate und (b) im Plasma : die Plasmaproteine und anorganischen Phosphate.

Hauptdeterminante der $[Buf^-]$ ist jedoch der Hb-Gehalt bzw. der Hämatokrit-Wert des Blutes, die folgerichtig auch in die zur Bestimmung der $[BB]$ entwickelten Nomogramme von SIGGAARD-ANDERSEN (s. Abb. 1) und von SINGER und HASTINGS (s. bei REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFER, 1971, S. 96 f.) (84) eingegangen sind. Bei vorgegebenem Hämatokrit-Wert (und kompletter O_2 -Sättigung des Hämoglobins) läßt sich mit Hilfe des Nomogrammes von SINGER und HASTINGS (1948) (70) die $[BB]$ ohne Schwierigkeiten ermitteln, sofern mindestens zwei der drei

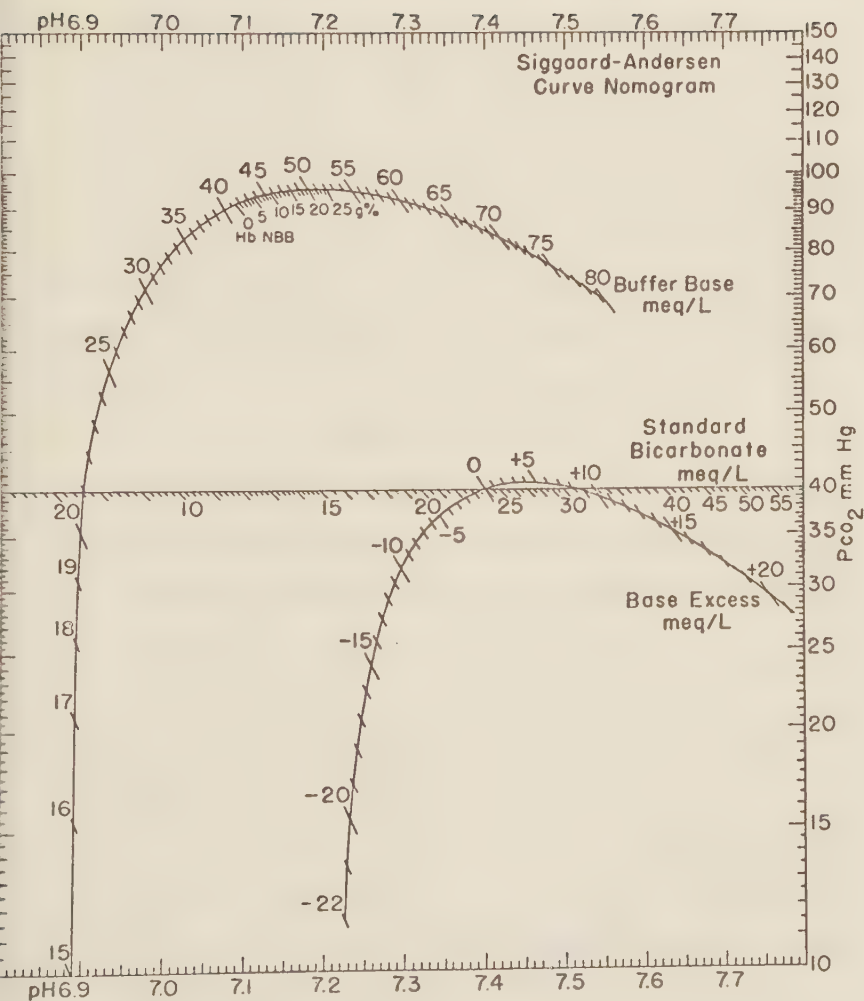


Abb. 1. Nomogramm nach SIGGAARD-ANDERSEN.

Variablen der HASSELBALCH-HENDERSON'SCHE Gleichung bekannt sind.

Der Normalwert für [BB] liegt bei 45-50 meq/l Vollblut (Hb = 15 g%) (REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFER, 1971, S. 94 ff.) (84) Dieser Wert kann sich unter pathologischen Bedingungen ändern. Er kann abnehmen ; dies würde einem Basendefizit entsprechen. Er kann zunehmen ; dies würde einem Basenüberschuß entsprechen. Da bei ernsteren Störungen des Säure-Basen-Haushaltes ein Basendefizit bzw. ein Basenüberschuß korrigiert werden muß, sollte daß Ausmaß dieses Basendefizites bzw. Basenüberschusses bekannt sein. Hier hilft die Kenntnis des " Base Excess ". Der Base Excess errechnet sich nach der Gleichung :

$$[BE] = [OBB] - [NBB]$$

[NBB] ist die " normal buffer base concentration " , d.h. diejenige Pufferbasekonzentration, die in einer Blutprobe mit bekanntem Hb-Wert unter Normalbedingungen (pH = 7,4 ; pCO₂ = 40 Torr ; [HCO₃⁻] = 24 meq/l) vorhanden wäre (" Sollwert ").

[OBB] ist die " observed buffer base concentration " , d.h. diejenige Pufferbasekonzentration, die unter den aktuellen Bedingungen in derselben Blutprobe enthalten ist (" Istwert ").

Die Differenz dieser beiden Konzentrationen ergibt den Base Excess pro Liter ([BE]). Aufgrund von empirisch gewonnenen Ergebnissen wird allgemein angenommen, daß etwa 50 Vol% des Gesamtkörperwassers (= 0,3 l/kg Körpergewicht) als " Pufferverteilungsraum " in Betracht kommen. Mit Hilfe dieses Volumens läßt sich die Gesamtmenge an

Puffer berechnen, die zur Ausgleichung eines negativen (oder positiven) [BE] erforderlich ist :

$$\begin{aligned} & \text{Fehlende (bzw. überschüssige) Puffermenge (meq)} \\ & = 0,3 \text{ l/kg KGEW.} \times \text{Körpergewicht (kg)} \times [\text{BE}]_{\text{Blut}} \\ & (\text{meq/l}) \end{aligned}$$

(MELLEMGAARD und ASTRUP, 1960 ; vgl. auch REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFER, 1971, S. 98)(52)(84).

Ist der Wert für [BE] negativ, so liegt ein Basendefizit vor (" negativer Base excess " = Kennzeichen der metabolischen Azidose) ; ist der Wert für [BE] positiv, so liegt ein Basenüberschuß vor (= Kennzeichen der metabolischen Alkalose) .

Der Begriff des "Base Excess " wurde deshalb in die Klinik eingeführt, weil die alleinige Bestimmung der Standard-Bicarbonat-Konzentration keinen ausreichenden Aufschluß über den Mangel oder Überschuß an sauren Valenzen beim Patienten gibt. Dies geht aus der bereits erwähnten Gleichung :

$$[\text{BE}] = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Buf}^-]$$

hervor, in die ja außer der Bicarbonatkonzentration auch noch [Buf⁻] eingeht.

Der normale Schwankungsbereich für [BE] beträgt -2,4 meq/l bis +2,2 meq/l (REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFER, 1971 S. 97)(84); erst jenseits dieser Werte wird man von einer metabolischen Alkalose sprechen .

Messung des pO₂ im Blut

Die pO₂-Elektrode (Type E 5046, Radiometer A/S, Kopenhagen)

mit deren Hilfe die viertels tündlichen Messungen des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut unserer Probanden vorgenommen wurde, basiert auf dem von CLARK (zit . n . BENDIXEN, EGBERT, HEDLEY-WHYTE, LAVER und PONTOPPIDAN, 1965)(11) entwickelten Prinzip einer Platinelektrode, die gegen das umgebende Blut, dessen Sauerstoff-Partialdruck gemessen werden soll, durch eine Kunststoffmembran abgeschirmt ist. Die Elektrode selbst befindet sich in Kaliumchlorid-Lösung. Durch die Kunststoffmembran diffundiert der Sauerstoff, der an der Platinelektrode reduziert wird. Es resultiert ein Reduktionstrom, der dem Sauerstoff-Partialdruck des Blutes proportional ist (zusf. Darst. s. bei LAVER und SEIFEN, 1965)(48).

III . Bestimmung der psychischen Reaktionslage

Die Bestimmung der psychischen Reaktionslage wurde mit Hilfe eines von uns entworfenen Schemas vorgenommen :

<u>Beurteilungsziffer</u> (ψ)	<u>Zustand des Probanden</u>
1,0	Patient schläft
2,0	Patient wach jedoch ruhig, spricht gelegentlich, bewegt sich nicht oder kaum.
3,0	Patient wach, quengelrig, spricht viel ("quassel t"), bewegt sich viel.
4,0	Patient wach und unruhig, dysphorisch.

Der Zustand den Probanden gemäß unseren Schema wurde ohne Befragung beurteilt. Soweit eine Zuordnung zu einer Ziffer nicht eindeutig möglich war, konnte ein Mittelwert aus zwei Beurteilungsziffern gebildet werden (z.B. 1,5 oder 2,5 etc.).

Auch bei der Beurteilung der psychischen Reaktionslage erfolgte eine zweimalige Kontrolle vor Beginn der Medikamentengabe. (K_1 und K_2). Der Mittelwert aus diesen beiden Kontrollwerten ($\bar{K}$) wurde als Bezugsgröße für alle weitere Änderungen ($\Delta \psi$) herangezogen. Um den subjektiven Fehler möglichst gering zu halten, wurden alle Messungen einschließlich der Bestimmung der psychischen Reaktionslage der Probanden von immer derselben Person (Stojiljković) vorgenommen. Ein Wechsel der Messgeräte fand ebenfalls nicht statt.

C. STATISTIK

Als Bezugsgrößen für die Änderungen der Einzelwerte während des Untersuchungsganges dienten die vor Versuchsbeginn gemessenen jeweiligen Ausgangswerte ($\bar{K}$). Zwischen dem Ausgangswert $\bar{K}$ und den jeweils gemessenen bzw. ermittelten Werten nach der Injektion des zu untersuchenden Medikamentes wurde die Differenz gebildet (Δ) und für jeden Meßzeitpunkt nach der Injektion des Prüfstoffes und für jede Versuchsperson tabellarisch aufgetragen (s. Tabellen 1 bis 36). Aus den Δ -Werten eines jeden Kollektivs wurden für jeden Meßzeitpunkt die Mittelwerte ($\bar{\Delta}$) und dazugehörige Standardabweichung (s) errechnet. Berechnungsverfahren s. bei SACHS (1970, S. 19 f.) (61). Der statistische Vergleich (Prüfung der Nullhypothese) zwischen den korrespondierenden Kollektiven:

P_0 (Placebo ; $N = 9$)

P_1 (Pentazocin 0,8 mg/kg KGEW $N = 6$)

P_2 (Pentazocin 1,3 mg/kg KGEW $N = 5$)

P_3 (Pentazocin 1,8 mg/kg KGEW $N = 4$)

wurde mit Hilfe des WILCOXON- Testes für zwei Stichproben (DOCUMENTA GEIGY , Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., Basel 1968 , S. 193) (85) vorgenommen. Die Signifikanzschranken für die Rangsumme T_1 ($2\alpha = 0,05$) wurden der Tabelle S. 125 desselben Werkes entnommen.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in

den Tabellen 37 bis 40 zusammengefasst. In diesen Tabellen bedeutet t die Zeit in Minuten nach der Injektion der Prüfstoffe. Die verschiedenen Dosen der Prüfstoffe (P_0, P_1, P_2, P_3) sind unter D aufgeführt. N ist die Anzahl der Probanden.

Die Änderungen der Ausgangswerte (Δ) sind in der Reihenfolge ihres jeweiligen Ranges aufgeführt (beginnend mit dem größten negativen Wert).

Zusätzlich angegeben sind ($\bar{\Delta}$) und die Standardabweichung (s).

Die Kurzangaben z.B.:

$${}^uP_0 \neq {}^uP_2 \quad \text{bzw.} \quad {}^uP_0 = {}^uP_1$$

geben an, ob (und zwischen welchen Kollektiven)

Signifikanz auf dem 95 % - Niveau vorliegt oder nicht;

zusätzlich angegeben ist jeweils die Rangsumme für

T_1 (s. bei DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen, Basel 1968, S. 193) (85) .

ERGEBNISSE

Einen Überblick über die Ausgangswerte der untersuchten Parameter gibt die Tab. II. Für jede Versuchsperson (VP) sind zunächst das Alter, die Körpergröße (KGR) und das Körpergewicht (KGEW) angegeben. Es folgen die Ausgangswerte für den Sauerstoff-Partialdruck (pO_2), den Kohlendioxid-Partialdruck (pCO_2), den pH-Wert, die Standard-Bicarbonat-Konzentration (St.bic.) und den Base Excess (B.E.) im arteriellen Blut sowie die Ausgangswerte für die Herzfrequenz (H.F.) und den (blutig gemessen) systolischen und diastolischen Druck (P_{syst} und P_{diast}). Diese Ausgangswerte ($\bar{K}$; vgl. auch Tabellen 1-36) stellen jeweils den Mittelwert aus zwei Einzelbestimmungen (K_1 und K_2) dar, die im Abstand von ca. 20 Minuten unmittelbar vor der Injektion der Prüfstoffe vorgenommen wurden. Wo nur eine einzige Bestimmung der Kontrollwerte möglich war, sind die Zahlen mit $^+$ gekennzeichnet. Für alle Ausgangswerte ist am Schluß der Tabelle der Mittelwert ($\bar{K}_m$) mit Standardabweichung (s) angegeben.

Die Veränderungen der Ausgangswerte, die nach Injektion der Prüfstoffe in 15 bis 30minütigen Abständen festgestellt wurden, sind in den Tabellen 1-36 zusammengestellt. Für jedes Kollektiv (P_0 = Placebo; P_1 = 0,8 mg/kg Pentazocin i.m.; P_2 = 1,3 mg/kg Pentazocin i.m.; P_3 = 1,8 mg/kg Pentazocin i.m.) wurden sowohl die Einzelwerte (Δf) als auch die Mittelwerte ($\bar{\Delta}$) mit der Standardabweichung (s) angegeben.

Zur besseren Übersicht haben wir für die Größen $\bar{\Delta}pO_2$, $\bar{\Delta}pCO_2$, $\bar{\Delta}pH$ und $\bar{\Delta}p$ -Verlaufskurven (Zeit/Effekt-Kurven) gezeichnet, die in den Abbildungen 2 bis 5 wiedergegeben sind.

Der Sauerstoff-Partialdruck im arteriellen Blut sinkt nach Gabe von Pentazocin ab. Bei allen 3 Pentazocin-Dosen (P_1 , P_2 und P_3) erreicht der mittlere Abfall des pO_2 ($\bar{\Delta}pO_2$) bereits 15 Minuten nach der Injektion sein Maximum. Für die Dosis P_1 bleibt die $\bar{\Delta}pO_2$ -Erniedrigung 60 Minuten lang, für die Dosis P_2 120 Minuten lang und für die Dosis P_3 über den gesamten Beobachtungszeitraum von 150 Minuten signifikant gegenüber Placebo (P_0) (vgl. auch Tabelle 37); die Placebo-Kurve selbst verläuft oberhalb der Abszisse und steigt gegen Versuchsende sogar geringfügig an.

Der Kohlendioxid-Partialdruck des arteriellen Blutes steigt nach Gabe von Pentazocin an. Die mittlere Änderung ($\bar{\Delta}pCO_2$) zeigt bei P_1 nach 60 Minuten, bei P_2 und P_3 bereits nach 30 Minuten signifikante Unterschiede zum Placebo-Effekt. Diese signifikante $\bar{\Delta}pCO_2$ -Erhöhung bleibt dann für alle 3 Dosen bis zum Ende der Beobachtungsperiode bestehen (vgl. auch Tabelle 38). Anders als bei $\bar{\Delta}pO_2$ zeigt sich bei $\bar{\Delta}pCO_2$ das Maximum der Veränderung nicht nach P_3 , sondern nach P_2 ; die Zeit/Effekt-Kurve für P_2 übersteigt, wenn auch nur geringfügig, über einen weiten Zeitraum die für P_3 .

Da zwischen dem pH-Wert des Blutes und $\log. pCO_2$ im physiologischen Bereich eine (umgekehrt proportionale) lineare Beziehung besteht (BREWIN, GOULD, NASHAT und

Tabelle Nr. II: AUSGANGSWERTE des SAUERSTOFFPARTIALDRUCKES, des SÄURE-BASEN-STATUS, der HERZFREQUENZ und des arteriellen Druckes von 25 männlichen Versuchspersonen (VP) im Alter zwischen 60 und 69 Jahren.

VP	ALTER [Jahre]	KGR. [cm]	KGEW. [kg]	pO ₂ [Torr]	pCO ₂ [Torr]	pH	St.bic. [meq/l]	B.E. [meq/l]	H.F. [l/min]	P _{syst} [Torr]	P _{diast} [Torr]
1	63	172	80,0	76,0 ⁺	37,0 ⁺	7,420 ⁺	24,0 ⁺	-0,2 ⁺	78,0 ⁺	187,5 ⁺	75,0 ⁺
3	63	178	117,0	85,0 ⁺	37,5 ⁺	7,445 ⁺	26,0 ⁺	+2,0 ⁺	78,0 ⁺	165,0	55,0
4	69	163	76,0	64,0	34,5	7,475	26,0	+1,9	86,5	205,0	77,5
7	61	170	80,0	64,5	34,5	7,420	22,6	-1,8	85,5	140,5	80,0
8	69	172	65,0	84,0	38,2	7,402	23,8	-0,2	87,5	159,0	74,0
9	65	177	76,0	86,0	31,0	7,470	24,1	-0,1	66,0	191,0	85,0
10	61	166	66,0	72,5	35,7	7,465	25,8	+1,7	87,0	150,0	84,0
13	65	167	70,0	60,5	44,2	7,407	26,5	+2,5	51,5	167,5	77,5
14	66	185	90,0	64,7	40,7	7,395	24,2	+0,0	64,0	158,0	72,5
15	63	189	83,0	63,0	32,7	7,412	22,0	-2,8	74,0	156,0	69,0
17	68	178	70,0	78,5	38,5	7,400	23,7	-0,4	67,0	149,0	67,0
18	67	166	56,0	76,5	43,7	7,405	26,2	+2,0	71,5	165,0	85,0
19	68	177	70,0	97,0	39,7	7,410	25,0	+0,7	76,5	145,0	75,0
20	63	168	63,0	73,0	36,0	7,420	23,6	-0,8	73,5	129,0	70,5
21	66	168	87,0	69,0	39,0	7,397	23,7	-0,7	67,5	183,0	84,0

Fortsetzung Tabelle Nr. II

VP	ALTER	KGR.	KGEW.	pO ₂	pCO ₂	pH	St.bic.	B.E.	H.F.	p _{syst}	p _{diast}
	[Jahre]	[cm]	[kg]	[Torr]	[Torr]		[meq/l]	[meq/l]	[1/min]	[Torr]	[Torr]
22	61	174	72,0	70,0	34,0	7,432	23,3	-1,0	64,0	141,0	81,0
23	61	172	80,0	85,0	37,5	7,420	24,0	+0,0	64,0	174,0	59,0
24	66	164	63,0	80,5	35,2	7,415	23,0	-1,4	69,0	138,5	72,5
25	63	168	80,0	65,0	36,0	7,430	24,0	+0,0	74,5	175,0	70,0
26	69	154	69,0	65,0	38,0	7,415	23,6	-0,7	90,5	124,0	68,0
27	62	169	80,0	68,0	33,7	7,467	25,1	+0,9	80,5	160,0	88,0
28	63	163	62,0	66,5	37,7	7,450	25,8	+2,2	73,0	166,0	69,5
29	63	168	75,0	73,5	38,2	7,430	25,6	+1,4	74,0	132,5	72,5
30	67	171	68,0	72,5	41,7	7,422	26,4	+2,5	74,9	182,5	72,5
31	62	170	61,0	83,0	40,5	7,412	25,4	+1,1	62,5	142,5	72,5

Σ _m	65	171	74,0	73,7	37,4	7,425	24,5	+0,3	73,5	159,4	75,2
s	± 3	± 7	± 12	± 9,2	± 3,2	± 0,024	± 1,2	± 1,4	± 9,3	± 20,7	± 7,2

(⁺ Bedeutung siehe ERGEBNISSE.)

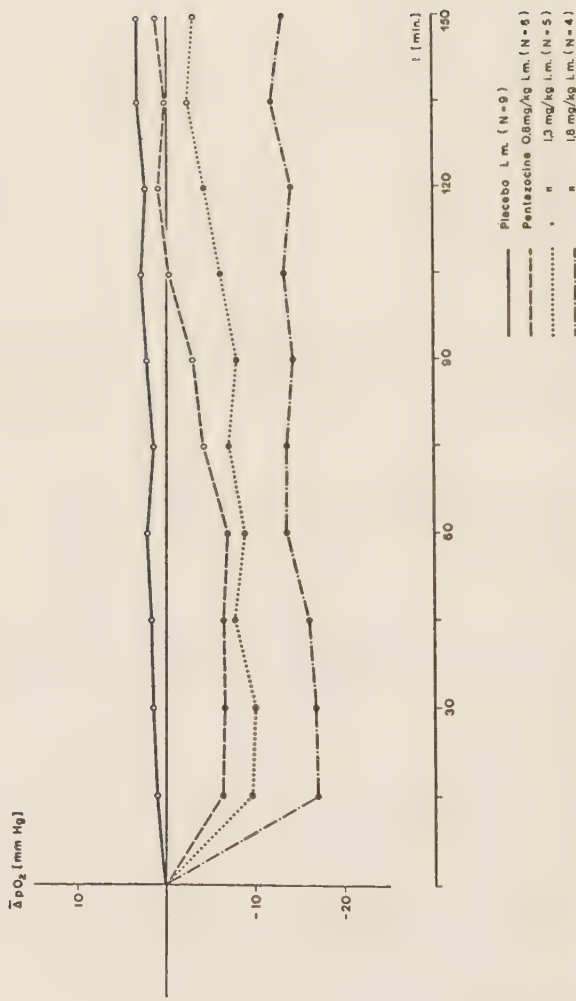


Abb. 2. Mittlere Änderungen des Sauerstoff-Partialdruckes (ΔpO_2) im arteriellen Blut über den Untersuchungszeitraum von 150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) und drei verschiedenen Dosen von PENTAZOCIN (i.m.).

● Signifikant gegenüber Placebo ($2 \alpha = 0,05$)

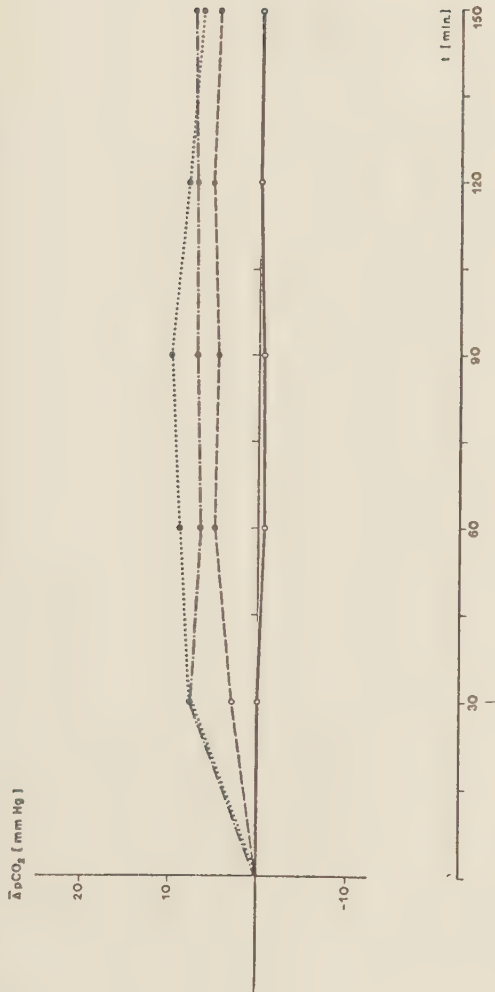


Abb. 3. Mittlere Änderungen des Kohlendioxid-Partialdruckes (ΔpCO_2) im arteriellen Blut über den Untersuchungszeitraum von 150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) und drei verschiedenen Dosen von PENTAZOCIN (i.m.).

● Signifikant gegenüber Placebo ($2\alpha = 0,05$).



Abb. 4. Mittlere Änderungen des pH-Wertes (ΔpH) im arteriellen Blut

über den Untersuchungszeitraum von 150 Minuten nach PLACEBO

(i.m.) und drei verschiedenen Dosen von PENTAZOCIN (i.m.).

● Signifikant gegenüber Placebo ($2\alpha = 0,05$)

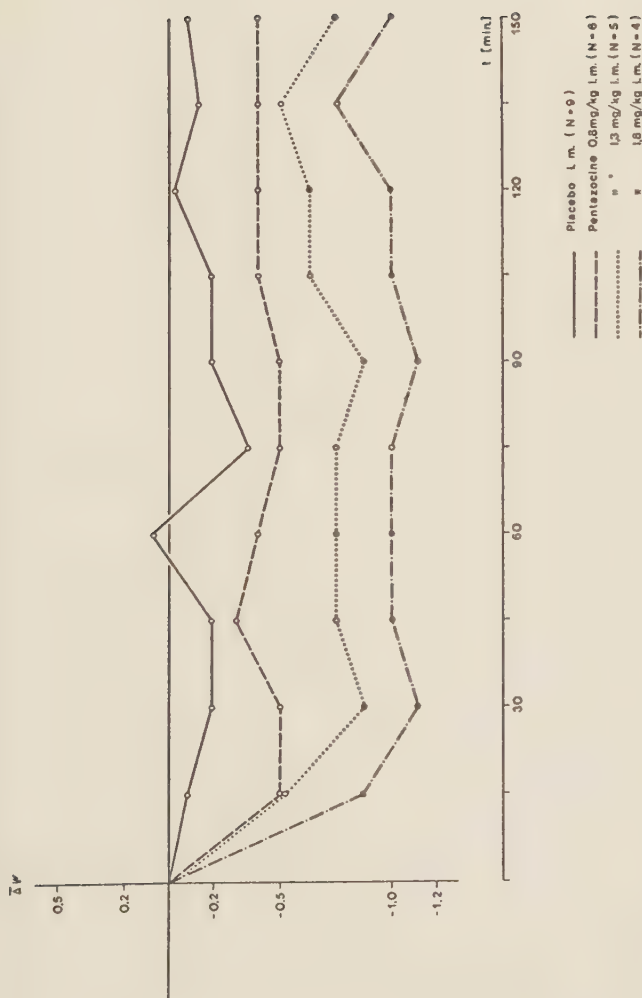


Abb. 5. Mittlere Änderungen der psychischen Reaktionslage ($\Delta\psi$) über den Untersuchungszeitraum von 150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) und nach drei verschiedenen Dosen von PENTAZOCIN (i.m.).

● Signifikant gegenüber Placebo ($2\alpha = 0,05$).

NEILL, 1955, zit. n. REHDER in FREY, HÜGIN und MAYRHOFER, 1971, S. 83 ff.) (84) sind für den pH-Wert Veränderungen zu erwarten, die sich umgekehrt proportional zu denen des Kohlendioxid-Partialdruckes verhalten. Der pH-Wert des arteriellen Blutes fällt nach Gabe von Pentazocin ab. Die mittlere Änderung ($\bar{\Delta pH}$) zeigt bei P_1 nach 60 Minuten, bei P_2 und P_3 bereits nach 30 Minuten statistisch signifikante Unterschiede zum Placebo-Effekt. Diese signifikante $\bar{\Delta pH}$ -Erniedrigung bleibt dann für alle drei Dosen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bestehen (s. auch Tabelle 39). Auch hier wird das Maximum der Veränderung nicht nach P_3 , sondern nach P_2 erreicht. Die Werte für die Standard-Bicarbonat-Konzentration und für Base Excess zeigen nach Gabe von Pentazocin zu keinem Zeitpunkt innerhalb des von uns gewählten Beobachtungszeitraumes statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Placebo oder untereinander. Der statistische Vergleich der einzelnen Kollektive miteinander (WILCOXON-Test) wurde auch hier nach dem Muster der Tabelle 37 bis 40 vorgenommen; auf eine tabellarische Wiedergabe der Berechnungen wurde verzichtet.

Die psychische Aktivität der Probanden, soweit sie durch den von uns entwickelten "Score" erfassbar sind, nimmt nach Gabe von Pentazocin ab. Dieser Sedierungseffekt läßt sich erst ab P_2 statistisch sichern. Von P_2 nach P_3 wird der Nachweis einer Abnahme der psychischen Aktivität häufiger (s. Abbildung 5; vgl. auch Tabelle 40).

Weder der diastolische noch der systolische Blutdruck erfahren nach Pentazocin zu irgendeinem Zeitpunkt statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Placebo; die Variabilität der Einzelwerte ist beträchtlich, so

zwischen 60 und 69 Jahren innerhalb 48 Stunden nach Injektion.

P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
PLACEBO	PENTAZOCIN	PENTAZOCIN	PENTAZOCIN
i.m.	i.m.	i.m.	i.m.
	0,8 mg/kg KGEW.	1,3 mg/kg KGEW.	1,8 mg/kg KGEW.
N = 9	N = 6	N = 5	N = 5

Übelkeit	0	3	1	2	!
Erbrechen	0	1	0	2	53
Schwitzen	1	1	3	4	!
Schwindel	0	1	0	2	
Euphorie	0	1	0	0	
Dysphorie	0	1	0	1	
Halluzinationen	0	0	0	1	

daß große Standardabweichungen zustande kommen.

Die Herzfrequenz verhält sich nach Gabe von Pentazocin uneinheitlich. Nach Placebo sinkt die Herzfrequenz während des gesamten Beobachtungszeitraumes mäßiggradig ab. Nur bei P_1 findet sich gegenüber der Placebogruppe eine statistisch signifikante Frequenzzunahme in der 45. und zwischen der 75. und 105. Versuchsminute. Bei P_2 und bei P_3 werden statistisch signifikante Änderungen gegenüber Placebo ganz vermisst.

Der WILCOXON-Test für ΔP_{syst} , ΔP_{diast} und ΔHF wurde nach dem Muster der Tabellen 37 bis 40 durchgeführt. Auf eine besondere tabellarische Wiedergabe der Berechnungen wurde auch hier verzichtet.

Die während unserer Versuchsreihe beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Tabelle enthält eine Aufstellung über diejenigen psychischen und vegetativen Erscheinungen, die während der Versuche und in den darauffolgenden 48 Stunden beobachtet wurden und als Pentazocin-bedingte Nebenwirkungen angesehen werden konnten. Zum Vergleich ist die Placebo-Gruppe (P_0) mitaufgeführt; in Klammern jeweils die Anzahl der Probanden (N).

DISKUSSION

Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es, ein neues und derzeit viel verwendetes Analgetikum aus der 6,7-Benzomorphan-Reihe, Pentazocin (Fortral[®]), auf seine Eignung als Praemedikationsmittel an einer geriatrischen Patientengruppe zu untersuchen.

Von einem derartigen Medikament sind zunächst zwei Haupteigenschaften zu erwarten:

- (a) eine ausreichende sedative Wirkung und
- (b) ein möglichst geringer atemdepressiver Effekt.

Es war also zu prüfen, in wie weit Pentazocin in klinisch vertretbarer Dosis diese beiden Eigenschaften aufweist. Hinzu kam, daß diese Untersuchungen an einer geriatrischen Probandengruppe (Durchschnittsalter: 65 ± 3 Jahre) durchgeführt wurde.

Die Tatsache, daß Analgetika vom Typ der morphinartigen Analgetika als auch Morphin-Antagonisten selbst Atemdepression erzeugen, ist gut bekannt und vielfach belegt (zusf. Darstellung s. bei ECKENHOFF und OECH, 1960 (21); bei MARTIN, 1967 (51); bei FOLDES, SWERDLOW und SIKER, 1968 (22)). Auch für Pentazocin ist dies nachgewiesen (BELLVILLE und GREEN, 1965 (9); JENNETT, BARKER und FORREST 1968 (36)). Es findet sich in der Literatur jedoch nur vereinzelte Angaben über die Wirkung von Analgetika auf die Atmung alter Menschen. Systematische Untersuchungen klinisch pharmakologischer Art scheinen ganz zu fehlen. Dies veranlasste uns, ein geriatrisches Patientenkollektiv zu untersuchen. Obwohl wir großen Wert darauf legten, "lungengesunde" Patienten auszu-

wählen, und zu diesem Zweck spirometrische Voruntersuchungen anstellten, müssen wir uns doch vor Augen halten, daß auch "lungengesunde" Patienten, die das 60. Lebensjahr überschritten haben, altersspezifische Organeigentümlichkeiten aufweisen ("Blomorphose" nach BÜRGER, 1960 (14)), die für die Lungen zunächst einmal näher beschrieben werden sollten.

Die Altersveränderungen der Lunge manifestieren sich in erster Linie am Bindegewebsapparat. Von der Rückbildung wird besonders das elastische Fasergerüst betroffen. Die Elastizität der Fasern schwindet, die Fasern selbst werden fragmentiert und abgebaut. Der Bindegewebsschwund hat ein Konfluieren benachbarter Alveolen zu größeren Luftkammern zur Folge (seniles Emphysem) (BARGMANN, 1956, S. 511 (5); vgl. auch BÜRGER, 1960 (14)). Diese anatomischen Veränderungen werden von funktionellen Änderungen begleitet. Im Alter kommt es zu einer Abnahme der Vitalkapazität und der 1-Sekundenkapazität und zu einer Zunahme des Residualvolumens (vgl. ULMER, REICHEL und NOLTE, 1970, S. 8 und Tab. 19 u. 20) (78). Auch der anatomische Totraum und die Atemfrequenz nehmen zu (TENNEY und MILLER, 1955, 1956) (75,76). Darüberhinaus nimmt die Ungleichheit des Verhältnisses Ventilation/Perfusion, die bereits physiologischerweise besteht (zusf. Darst. s. bei WEST, 1970) (79), mit steigendem Alter weiterhin zu und ist als Hauptursache der altersbedingten Abnahme des Sauerstoff-Partialdruckes im arteriellen Blut anzusehen (ULMER und REICHEL, 1963, (77); vergl. auch LOEW und THEWS, 1962) (50). Es ist somit

verständlich, daß der atemdepressorische Effekt von Analgetika bei alten Menschen besonders gefürchtet wird und daß vor der Gabe von starken Analgetika im Alter gewarnt wird (SCHULZ in DOBERAUER, HITTMAIR, NISSEN und SCHULZ, 1965, S. 165 ff.) (19).

Bei unseren Untersuchungen über die Wirkung von Pentazocin auf die Atmung haben wir bewußt auf eine direkte Messung der üblichen Ventilationsgrößen verzichtet. Vorversuche hatten ergeben, daß sich ältere Menschen besonders schwer an eine Maske adaptieren lassen. Einer der Hauptgründe hierfür ist der Umstand, daß die Mehrzahl unserer Probanden Zahnprothesen tragen und über eine Kieferatrophie verfügen. Ein dichter Maskenschluß (oder Mundstückschluß) ist somit kaum zu erreichen, schon gar nicht beim liegenden Patienten. Darüberhinaus muß bedacht werden, daß die Injektion von Substanzen, deren brechreizerregende Wirkung in Einzelfällen nachgewiesen ist, solche technischen Lösungen wegen der damit verbundenen Aspirationsgefahr sowieso verbieten. Eine Intubation kam ebenfalls nicht in Betracht, da uns daran gelegen war, unsere Befunde an wachen Patienten zu erheben, zumal ja auch der Sedierungseffekt von Pentazocin geprüft werden sollte.

Als beurteilungsgrößen für die Änderung der Atmung verwendeten wir deshalb die Änderungen des Sauerstoff- und des Kohlendioxidpartialdruckes im arteriellen Blut als besonders aussagekräftige Parameter. Diese waren bei der von uns verwendeten Technik leicht und ohne nennenswerte Belästigung der Probanden zu messen.

Es zeigte sich, daß nach allen verwendeten Dosen von Pentazocin der pO_2 im arteriellen Blut abnimmt und der pCO_2 ansteigt. Dies spricht zunächst für eine Hypoventilation. Hypoventilation führt zu einer CO_2 -Anreicherung im Blut und damit zu einem Anstieg des pCO_2 . Der Anstieg des pCO_2 wiederum bedingt eine Abnahme des pO_2 (vgl. WEST, 1970, S. 103 f.) (79). Diese gegenseitige Abhängigkeit der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke illustriert Tabelle IV. 60 Minuten nach Injektion von Pentazocin 0,8 bzw. 1,3 mg/kg beträgt die mittlere Zunahme des pCO_2 (+) 4,8 bzw. (+) 8,8 Torr und die mittlere Abnahme von pO_2 (-) 6,9 bzw. (-) 8,8 Torr. Die weitere Steigerung der Pentazocin-Dosis auf 1,8 mg/kg vergrößert zwar den mittleren pO_2 - Abfall auf (-) 13,5 Torr, nicht jedoch den mittleren pCO_2 -Anstieg, der mit (+) 6,5 Torr gegenüber P_2 weitgehend konstant bleibt. Dies läßt vermuten, daß bei höheren Dosen von Pentazocin (hier: 1,8 mg/kg i.m.) außer der Hypoventilation noch andere Mechanismen eine Rolle spielen. Insbesondere kommen zusätzliche Änderungen des Ventilations/Perfusionsverhältnisses der Lunge in Betracht (Zunahme der relativen Hyperperfusion der dorsobasalen Lungenanteile), die bei niedrigeren Pentazocin-Dosen nicht in Erscheinung treten.

Der Anstieg des mittleren pCO_2 bedingt darüberhinaus einen Abfall des mittleren pH-Wertes als Ausdruck einer respiratorischen Azidose, denn Änderungen der Standard-Bicarbonat-Konzentration und des Base Excess treten nicht auf, auch nicht nach P_3 (1,8 mg/kg i.m.). Die von HENNEBERG 1972 (30) und von BURCHARDI und VOGEL 1972 (13)

festgestellte metabolische Azidose nach Pentazocin können wir anhand unserer Untersuchungen nicht bestätigen.

Die von uns gemessenen einfachen Kreislaufgrößen bleiben nach Pentazocin im wesentlichen konstant.

Der diastolische und der systolische Blutdruck zeigen bei keiner der geprüften Dosen signifikante Veränderungen gegenüber Placebo oder untereinander.

Die Herzfrequenz nimmt nach P_1 signifikant zu, allerdings nur in der 45. und zwischen der 75. und 105.

Versuchsminute; Nach P_2 und P_3 zeigen sich gegenüber der Placebogruppe keine Unterschiede mehr. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren. TAMMISTO, JÄÄTTELÄ, NIKKI und TAKKI (1971) (74) fanden nach der einmaligen intravenösen Injektion von Pentazocin (1,2 mg/kg Körpergewicht) einen Anstieg des diastolischen und des systolischen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz. Es bestand eine enge zeitliche Korrelation zur Konzentrationszunahme der (gleichzeitig gemessenen) Brenzcatechamine im Plasma. Der von KEATS und TELFORD (1964) (43) und von TAMMISTO, TAKKI und TOIKKA (1970) (73) beobachtete Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz kam dagegen erst nach wiederholter intravenöser Injektion zustande und muß als Kumulationseffekt gedeutet werden. Alle genannten Autoren gewannen ihre Ergebnisse an jungen gesunden Probanden und nach intravenöser Applikation von Pentazocin. Unsere Probanden hingegen waren alte Menschen zwischen 60 und 69 Jahren mit "rigidären" Funktionssystemen. Es ist bekannt, daß z.B. die menschliche Aorta im Laufe

des Lebens ihren Gehalt an Cholesterin und an Kalzium um ein vielfaches vermehrt (BÜRGER, 1970 (14); zusf. Darst. der Altersveränderungen des Kreislaufsystems s. bei SCHNETTLER und ANSCHÜTZ in DOBERAUER, HITTMAIR, NISSEN und SCHULZ, 1965, S. 270 ff.) (19). Diese "Physiosklerose" (BÜRGER, 1960) (14) des Gefäßsystems bedingt schon für sich eine andersartige Reaktionsweise auf Pharmaka und könnte eine Erklärung für die geringe Kreislaufreaktion auf Pentazocin bei unseren Probanden sein. Auch die Applikationsform von Pentazocin kann eine Rolle spielen. Wir injizierten Pentazocin intramuskulär, im Gegensatz zu den obengenannten Autoren. Dies führt schon bei jungen Probanden zu einer Wirkungsverzögerung und oft auch Wirkungsabschwächung gegenüber der intravenösen Injektion, ganz besonders jedoch bei alten Menschen, denn es ist bekannt, daß mit zunehmendem Alter die Resorptionsgeschwindigkeit von Fremdstoffen aus dem Gewebe stark abnimmt (s. SCHULZ in DOBERAUER, HITTMAIR, NISSEN und SCHULZ, 1965, S. 165 ff.) (19).

Zur Beurteilung der psychischen Reaktionslage verwendeten wir einen selbstentworfenen "Score", der im methodischen Teil der vorliegenden Arbeit näher beschrieben ist. Dies ist eine gängige Form, um subjektive Erscheinungen zu objektivieren und zu quantifizieren (s. SHEPHERD, LADER und RODNIGHT, 1968, S. 35 ff.) (66). In ähnlicher Form wie wir testeten BELLVILLE, FORREST, ELASHOFF und LASKA 1968 (10) die sedierende Wirkung von l-Pentazocin. Sie fanden eine dosisabhängige Zunahme des Sedierungsgrades.

Zu einem gleichartigen Ergebnis an gynäkologischen Patientinnen gelangten HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LOAN und MORRISON (1967) (83), die vier verschiedene Dosen von Pentazocin i.m. (20, 30, 40 und 60 mg pro Patientin, jeweils bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 58 - 60 kg) untersuchten und 60 mg am wirksamsten fanden, wirksamer als 10 mg Morphin und wirksamer als 100 mg Meperidin. Wir können die Befunde der genannten Autoren im großen und ganzen bestätigen. Auch wir fanden eine Dosis-abhängige Zunahme des Sedierungsgrades bei unseren Probanden (s. Abbildung 5 und Tabelle IV). Statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Placebo treten allerdings erst nach höheren Dosen (P_2 und P_3) auf, nicht jedoch nach P_1 .

Auch die aus der Literatur bekannten Änderungen der Stimmungslage (Euphorie und Dysphorie) beobachteten wir vereinzelt; ein Patient der P_3 -Gruppe berichtete sogar über Halluzinationen. (Tabelle III).

Es gilt nun noch zu überprüfen, in wie weit Pentazocin im Rahmen der Narkosevorbereitung bei älteren Patienten eingesetzt werden kann. Die hierbei üblichen Medikamente werden bekanntlich ungefähr eine Stunde vor Narkosebeginn dem Patienten appliziert, und zwar üblicherweise intramuskulär. In Tabelle IV sind die Änderungen aller untersuchten Parameter eine Stunde nach Injektion von Pentazocin noch einmal zusammengestellt. Drei Dosen stehen zur Auswahl: P_1 (0,8 mg/kg), P_2 (1,3 mg/kg) und P_3 (1,8 mg/kg).

Die Dosis P_1 entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht unserer Probanden von 74 kg (s. Tabelle II) einer durchschnittlichen Gesamtmenge von 60 mg (genau: 59,2 mg) Pentazocin. Die Dosis von 60 mg Pentazocin pro

Tabelle Nr. IV: Zusammenstellung der mittleren Änderungen ($\bar{\Delta}$) der Ausgangswerte mit Standardabweichungen 60 Minuten nach Gabe von PLACEBO oder PENTAZOCIN (i.m.)

	PLACEBO	PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KGEM.	PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KGEM.	PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KGEM.
	N=9	N=6	N=5	N=4
$\overline{\Delta}pO_2$ [Torr]	+2,1 $\pm$ 5,2	-6,9 ⁺ $\pm$ 8,9	-8,8 ⁺ $\pm$ 4,6	-13,5 ⁺ $\pm$ 5,7
$\overline{\Delta}pCO_2$ [Torr]	-0,9 $\pm$ 2,6	+4,8 ⁺ $\pm$ 3,7	+8,8 ⁺ $\pm$ 4,1	+6,5 ⁺ $\pm$ 3,6
$\overline{\Delta}pH$	+0,010 $\pm$ 0,017	-0,032 ⁺ $\pm$ 0,017	-0,058 ⁺ $\pm$ 0,036	-0,055 ⁺ $\pm$ 0,022
$\overline{\Delta}St.bic.$ [meq/l]	+0,1 $\pm$ 0,8	+0,2 $\pm$ 1,0	$\pm$ 0,0 $\pm$ 0,7	$\pm$ 0,0 $\pm$ 0,6
$\overline{\Delta}B.E.$ [meq/l]	+0,1 $\pm$ 1,0	+0,1 $\pm$ 1,2	+0,2 $\pm$ 0,6	$\pm$ 0,0 $\pm$ 0,4
$\overline{\Delta}.\psi$	-0,1 $\pm$ 0,3	-0,3 $\pm$ 0,5	-0,7 ⁺ $\pm$ 0,2	-1,0 ⁺ $\pm$ 0,4
$\overline{\Delta}H.F.$ [l/min]	-2,0 $\pm$ 2,7	$\pm$ 0,0 $\pm$ 4,9	-5,1 $\pm$ 12,2	-4,6 $\pm$ 7,3
$\overline{\Delta}P_{syst}$ [Torr]	+0,6 $\pm$ 15,6	+2,1 $\pm$ 13,7	+2,6 $\pm$ 29,0	+14,3 $\pm$ 20,3
$\overline{\Delta}P_{diast}$ [Torr]	+0,1 $\pm$ 3,3	+2,9 $\pm$ 10,3	+0,6 $\pm$ 11,4	+3,6 $\pm$ 7,2

+ signifikant gegenüber PLACEBO $2\alpha=0.05$

Patient wurde sowohl am Patienten mit Chronischen Schmerzen (BEAVER, WALLENSTEIN, HOUDE und LASKA, 1968) (7) als auch unter klinisch-experimentellen Bedingungen (HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LOAN und MORRISON, 1967) (83) erfolgreich angewendet und als analgetisch gut wirksam befunden. Die atemdepressorische Wirkung dieser Dosierung ist gering; der pO_2 sinkt im Mittel um (-) 6,9 Torr ab. Da der durchschnittliche pO_2 unserer Probanden 73,7 Torr beträgt (vgl. Tabelle II), entspricht dies weniger als 10% des Ausgangswertes und liegt somit noch im Toleranzbereich.

Der pH-Wert nimmt im Mittel um 0,032 ab; damit hält sich auch die respiratorische Azidose in tolerablen Grenzen. Eine Änderung des Base Excess und der Standard-Bicarbonat-Konzentration wird nicht gesehen. Der Blutdruck bleibt bei der Dosis P_1 stabil; eine signifikante Änderung gegenüber Placebo tritt nicht ein. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, denn wir wissen, daß im Alter die Hirndurchblutung abnimmt, wobei das 50. Lebensjahr als Wendepunkt anzusehen ist (HELD und GOTTSTEIN in KAISER, 1966, S.12) (38). Die Ursache ist hauptsächlich in der Zunahme der Arteriosklerose der Hirngefäße zu suchen. Von RESCH und BAKER (1964) (59) wurde anhand von 3839 Hirnsektionen gezeigt, daß der Prozentsatz gesunder, d.h. arteriosklerosefreier Hirngefäßkreisläufe in Abhängigkeit vom Alter zunimmt und bei 60jährigen nur noch ca. 35 Prozent, bei 70jährigen nur noch ca. 18 Prozent beträgt. Es nimmt demnach nicht Wunder, daß Blutdruckabfälle im Alter Hirninfarkte auslösen können (ZÜLCH und HOSSMANN, 1967) (82)

Auf "Stabilität" des Kreislaufes ist im Alter somit größter Wert zu legen, und unter diesem Gesichtspunkt muß auch die Pharmakotherapie geriatrischer Patienten betrieben werden.

Die Dosis P_2 führt zu einer stärkergradigen Abnahme des pO_2 im Vergleich mit P_1 und zu einer stärkergradigen respiratorischen Azidose (vgl. Tabelle IV). Beide Parameter zeigen jedoch noch tolerierbare Veränderungen gegenüber Placebo. Auch die Dosis P_2 erzeugt keine Änderungen des Blutdruckes.

Die Dosis P_3 ist klinisch nicht vertretbar. Der Abfall des pO_2 übersteigt das tolerierbare Maß (im Mittel) (-) 13,5 Torr; außerdem treten Halluzinationen auf, zumindest bei einem unserer Patienten (vgl. Tabelle III).

Die Entscheidung, ob P_1 oder P_2 die Dosis der Wahl sei zur praeoperativen Vorbereitung der Patienten, läßt sich zunächst nur theoretisch entscheiden.

Die Prüfung der psychischen Reaktionslage ergab, daß einer signifikanter Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe erst bei P_2 , nicht jedoch bei P_1 , zu verzeichnen war. Nun muß bedacht werden, daß die von uns gewählte Versuchsanordnung zur Bestimmung der psychischen Reaktionslage die praeoperative Situation des Patienten nur unzureichend simuliert. Die Erwartungsangst vor dem operativen Eingriff fehlt. Weiterführende Untersuchungen sind somit notwendig, um den Wert der Dosis P_1 für den praeoperativen Patienten und für den Ablauf der Narkose endgültig bemessen zu können. Die Dosis P_2 sollte zunächst keine Verwendung finden, da die geringen Probandenzahlen keinen Aufschluß darüber zulassen, in welchem Ausmaß mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Als solche kommen in erster Linie Übelkeit/Erbrechen und psychotomimetische Erscheinungen in Betracht.

Beide nehmen mit steigender Dosis zu (HAMILTON, DUNDEE, CLARKE, LOAN und MORRISON, 1967 (83); PADDOCK, BEER, BELLVILLE, CILIBERTI und FORREST, 1969) (55).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Penta-zocin in der geprüften Dosierung P_1 (0,8 mg/kg i.m.) ohne Beeinträchtigung der Vitalfunktionen, insbesondere Atmung und Kreislauf, bei geriatrischen Patienten appliziert werden kann. Diese Dosis erzeugt eine längerdauernde und sichere Analgesie. Der sedierende Effekt dieser Dosis ließ sich mit der von uns verwendeten Methodik nicht sicher nachweisen. Dies wird zum Teil auf die unzureichende Simulation der praeoperativen Gespanntheit des Patienten zurückgeführt. Die Befunde rechtfertigen eine Fortführung der Untersuchungen unter Einbeziehung der praeoperativen Situation und des Narkoseverlaufes.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 25 männlichen Probanden im Alter von 60 bis 69 Jahren wurde die Wirkung von Pentazocin auf die Atmung, den Säure-Basen-Haushalt, den Kreislauf und die psychische Reaktionslage untersucht.

Alle Probanden waren Patienten der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Fachbereich 4). Keiner war niereninsuffizient (Kreatinin i.S. $< 1,5$ mg%). Keiner hatte eine Erkrankung der Lunge oder der Atemwege. Zum Ausschluß pulmonaler Erkrankungen war bei allen Probanden vor dem Versuch eine Röntgenuntersuchung des Thorax vorgenommen worden. Zusätzlich wurde eine spirometrische Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Gemessen wurden die Vitalkapazität und das Residualvolumen, die 1-Sekunden-Kapazität und der Atemgrenzwert. Bei allen Probanden lagen die gemessenen Werte im Bereich der Altersnorm.

Pentazocin wurde in drei verschiedenen Dosierungen geprüft (immer intramuskulär) :

$P_1 = 0,8 \text{ mg/kg Körpergewicht (N = 6)}$

$P_2 = 1,3 \text{ mg/kg Körpergewicht (N = 5)}$

$P_3 = 1,8 \text{ mg/kg Körpergewicht (N = 4 ; ein}$

fünfter Proband erbrach wiederholt während des Versuches und mußte aus der Endauswertung ausgeschlossen werden.

Er wurde nur in die Tabelle der Nebenwirkungen aufgenommen.

Eine vierte Probandengruppe : (N = 9)

erhielt Placebo intramuskulär (= 2 ml physiol. NaCl-Lösung).

Vor Beginn des Versuches wurde bei jedem Probanden die linke oder rechte Arteria radialis kanüliert. Die Kanüle (Braunüle ®) wurde an ein Druckmessegerät angeschlossen.

Wir untersuchten

a) zur Beurteilung der Atmung und des Säure-Basen-Haushaltes :

- 1) den Sauerstoff-Partialdruck (pO_2),
- 2) den Kohlendioxid-Partialdruck (pCO_2),
- 3) den pH-Wert,
- 4) die Standard-Bicarbonat-Konzentration (St.bic)
und
- 5) den Base Excess (BE),

alle im arteriellen Blut;

b) zur Beurteilung des Kreislaufes

- 1) die Herzfrequenz (H.F.) und
- 2) den arteriellen Blutdruck (P_{syst} und P_{diast}) ;

c) die psychische Reaktionslage mit Hilfe eines selbst-entwickelten Beurteilungsschemas (" Score ").

Die Messungen und Bestimmungen wurden in viertel- bzw. halbstündlichen Abständen nach Beginn der Injektion vorgenommen. Die Beobachtungsdauer betrug 150 Minuten. Die Untersuchungen zeigen, daß der Sauerstoff-Partialdruck nach Gabe von Pentazocin gegenüber der Placebo-gruppe statistisch abfällt. Die Dauer der pO_2 -Erniedrigung ist dosisabhängig; nach P_1 beträgt sie 60 Minuten, nach P_2 120 Minuten und nach P_3 mehr als 150 Minuten. 60 Minuten nach der Injektion beträgt der mittlere pO_2 -

Abfall nach :

P_1 6,9 Torr, P_2 8,8 Torr, P_3 13,5 Torr.

Der Kohlendioxid-Partialdruck steigt nach Gabe von Pentazocin an; der pH-Wert fällt ab. Da die Standard-Bicarbonat-Konzentration und der Base Excess keine Änderung zeigen (auch nicht nach der Höchstdosis P_3), ist der gemessene pH-Abfall als Ausdruck einer respiratorischen Azidose zu werten.

Kreislaufveränderungen, soweit sie durch die von uns gemessenen Parameter überhaupt erfassbar sind, zeigten sich nur in geringem Maße. Die Herzfrequenz nahm nach P_1 geringfügig zu, wohingegen nach P_2 und P_3 keine Änderungen mehr verzeichnet wurden. Der Blutdruck zeigte keine Veränderungen (weder systolisch noch diastolisch).

Pentazocin verfügt über eine mäßiggradige sedative Wirkung. Diese tritt erst nach P_2 statistisch signifikant in Erscheinung.

Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es, Pentazocin auf seine Eignung als praeoperativ anzuwendendes Sedativum bei älteren Patienten zu prüfen. Der geringe atemdepressorische Effekt und die geringe Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck lassen Pentazocin als gut verträgliches Analgeticum für ältere Patienten erscheinen. Die sedative Wirkung ist möglicherweise zu gering, um praenarkotisch von Nutzen zu sein. Eine endgültige Entscheidung hierüber ist nicht möglich, da Pentazocin unter Bedingungen geprüft wurde, die der praeoperativen Situation nicht entsprechen, denn die Erwartungsangst des Patienten, die genommen werden soll,

fehlte in unserer Versuchsanordnung.

Die Befunde rechtfertigen eine Fortführung der Untersuchungen unter Einbeziehung der praeoperativen Situation und des Narkoseverlaufes.

TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle Nr. 1: SAUERSTOFFPARTIALDRUCKE im arteriellen Blut (pO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔpO_2) 15-150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) bei 9 Versuchspersonen (VP).

pO_2	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	63	84	72	65	76	82	69	80	65
KONTR.:2	65	84	73	64,5	77	82	71	81	65
KONTR.:K	64	84	72,5	64,7	76,5	82	70	80,5	65
ΔpO_2 nach min								ΔpO_2	S
15	+ 3	+ 1	+ 1,5	- 1,7	- 1,5	$\pm$ 0,0	+11	- 1,5	- 3,0 +0,9 $\pm$ 4,2
30	+ 2,0	+10	- 2,5	- 2,7	+ 4,5	$\pm$ 0,0	+ 4,0	- 0,5	- 2,0 +1,4 $\pm$ 4,1
45	+ 3,0	+12	- 1,5	+ 0,2	+ 0,5	$\pm$ 0,0	- 4,0	- 1,0	- 2,0 +1,6 $\pm$ 4,3
60	+ 2,0	+13	- 5,5	+ 5,2	+ 2,5	+ 2,0	+ 4,0	- 0,5	- 3,0 +2,1 $\pm$ 5,2
75	+ 1,0	+14	-10,5	+ 4,2	- 4,5	+ 8,0	+ 4,0	- 0,5	- 2,0 +1,5 $\pm$ 7,1
90	+ 2,0	+14	- 5,5	+ 1,2	- 0,5	+10	+ 4,0	- 2,5	- 2,0 +2,3 $\pm$ 6,2
105	+ 2,0	+15	- 3,5	- 0,7	+ 1,5	+10	+ 6,0	- 1,5	- 3,0 +2,8 $\pm$ 6,3
120	+ 2,0	+14	- 5,5	+ 0,2	+ 1,5	+ 9,0	+ 5,0	- 1,5	- 2,0 +2,5 $\pm$ 5,9
135	+ 2,0	+14	- 2,5	+ 1,2	+ 4,5	+ 9,0	+ 6,0	- 1,5	- 2,0 +3,4 $\pm$ 5,5
150	+ 2,0	+13	- 0,5	+ 1,2	+ 4,5	+ 9,0	+ 5,0	- 0,5	- 2,0 +3,5 $\pm$ 4,9

Tabelle Nr. 2: SAUERSTOFFPARTIALDRUCKE im arteriellen Blut (pO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔpO_2) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG (i.m.) bei 6 Versuchspersonen (VP).

pO_2	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29
KONTR.:1	-	65	61	97	70	74
KONTR.:2	76	64	60	97	60	73
KONTR.: $\bar{K}$	76	64,5	60,5	97	65	73,5

ΔpO_2 nach min							$\bar{\Delta pO_2}$	S
15	- 6,0	+ 1,5	- 3,0	- 9,0	- 14,0	- 7,5	- 6,3	$\pm$ 5,2
30	- 6,0	+ 3,5	- 2,5	- 11,0	- 15,0	- 8,5	- 6,5	$\pm$ 6,5
45	- 6,0	+ 2,5	- 1,5	- 13,0	- 14,0	- 6,5	- 6,4	$\pm$ 6,4
60	- 6,0	+ 7,5	- 6,5	- 16,0	- 17,0	- 3,5	- 6,9	$\pm$ 8,9
75	$\pm$ 0,0	+ 6,5	- 3,5	- 14,0	- 12,0	- 1,5	- 4,0	$\pm$ 7,7
90	- 2,0	+ 9,5	+ 0,5	- 13,0	- 12,0	- 0,5	- 2,9	$\pm$ 8,4
105	+ 2,0	+ 11,5	+ 1,5	- 9,0	- 7,0	- 0,5	- 0,2	$\pm$ 7,3
120	+ 2,0	+ 9,5	+ 4,5	- 7,0	- 1,0	- 1,5	+ 1,0	$\pm$ 5,6
135	-	+ 8,5	+ 2,5	- 2,0	- 7,0	- 0,5	+ 0,3	$\pm$ 5,7
150	-	+ 9,5	+ 4,5	- 9,0	+ 3,0	- 0,5	+ 1,5	$\pm$ 6,8

Tabelle Nr. 3: SAUERSTOFFPARTIALDRUCKE im arteriellen Blut (pO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔpO_2) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG (i.m.) bei 5 Versuchspersonen (VP).

pO_2	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31	ΔpO_2	S
KONTR.:1	-	86	63	69	83		
KONTR.:2	85	86	63	69	83		
KONTR.: $\bar{K}$	85	86	63	69	83		
ΔpO_2 nach min							
15	-12,0	-12,0	- 6,0	- 4,0	-14,0	- 9,6	$\pm 4,3$
30	- 3,0	-15,0	- 6,0	- 9,0	-17,0	-10,0	$\pm 5,9$
45	$\pm 0,0$	- 9,0	- 3,0	- 9,0	-18,0	- 7,8	$\pm 6,9$
60	- 3,0	-10,0	- 5,0	-12,0	-14,0	- 8,8	$\pm 4,6$
75	- 4,0	- 4,0	- 4,0	- 7,0	-16,0	- 7,0	$\pm 5,1$
90	-11,0	- 6,0	- 4,0	- 6,0	-12,0	- 7,8	$\pm 3,4$
105	- 4,0	- 6,0	- 2,0	- 6,0	-12,0	- 6,0	$\pm 3,7$
120	- 7,0	- 4,0	+ 1,0	- 2,0	- 9,0	- 4,2	$\pm 3,9$
135	- 1,0	$\pm 0,0$	- 1,0	-	- 7,0	- 2,2	$\pm 3,2$
150	-	+ 2,0	+ 1,0	- 5,0	- 9,0	- 2,7	$\pm 5,1$

Tabelle Nr. 4: SAUERSTOFFPARTIALDRUCKE im arteriellen Blut (pO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔpO_2) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.p.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP).

pO_2	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28
KONTR.:1	79	85	68	73
KONTR.:2	78	85	68	70
KONTR.:K	78,5	85	68	71,5

ΔpO_2 nach min				$\bar{\Delta pO_2}$	S
15	-14,5	-22,0	-14,0	-17,5	$\pm 3,6$
30	-11,5	-24,0	-14,0	-17,5	$\pm 5,4$
45	-12,5	-21,0	-15,0	-15,5	$\pm 3,5$
60	-14,5	-20,0	-6,0	-13,5	$\pm 5,7$
75	-11,5	-21,0	-6,0	-15,5	$\pm 6,3$
90	-14,5	-21,0	-7,0	-14,5	$\pm 5,7$
105	-13,5	-17,0	-4,0	-18,5	$\pm 6,5$
120	-14,5	-18,0	-7,0	-16,5	$\pm 4,9$
135	-15,5	-17,0	-2,0	-12,5	$\pm 6,7$
150	-15,5	-18,0	-4,0	-14,5	$\pm 6,1$

(ΔpCO_2) 30-150 Minuten nach PLACEDU (i.m.) bei 9 Versuchspersonen (VP).

pCO_2	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	34,5	38,5	36,5	41,0	42,5	37,0	32,0	35,0	38,0
KONTR.:2	34,5	38,0	35,0	40,5	45,0	37,0	36,0	35,5	38,0
KONTR.: $\bar{x}$	34,5	38,2	35,7	40,7	43,7	37,0	34,0	35,2	38,0
ΔpCO_2 nach min	$\bar{\Delta pCO_2}$ S								
30	- 0,3	+ 0,2	+ 0,2	+ 1,2	+ 1,2	+ 1,0	$\pm$ 0,0	+ 0,2	- 4,0 $\pm$ 1,5
60	+ 0,5	- 1,2	- 4,2	- 3,7	+ 3,7	- 0,5	$\pm$ 0,0	+ 0,7	- 4,0 $\pm$ 2,5
90	- 0,5	+ 0,2	- 4,2	-	+ 3,2	- 1,0	- 1,0	+ 2,7	- 4,0 $\pm$ 2,7
120	$\pm$ 0,0	- 0,2	+ 0,2	- 0,2	+ 3,2	- 1,0	- 0,5	+ 2,7	- 4,0 $\pm$ 2,1
150	- 0,5	- 0,7	+ 0,7	- 0,2	+ 2,2	- 1,0	- 0,5	+ 2,7	- 4,0 $\pm$ 1,9

1 75 1

Tabelle Nr. 6: KOHLENDIOXIDPARTIALDRÜCKE im arteriellen Blut (PCO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔPCO_2) 30-150 Minuten nach PHITAZOCIN 0,2 mg/kg KG (i.p.) bei 5 Versuchspersonen (V?).

PCO_2	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29	
KONTR.:1	-	34,5	44,0	39,5	36,0	33,0	
KONTR.:2	37,0	34,5	44,5	40,0	36,0	38,0	
KONTR.:K	37,0	34,5	44,2	39,7	36,0	38,2	
ΔPCO_2 nach min							$\overline{\Delta PCO_2}$ S
30	- 1,0	+ 0,5	+ 8,7	- 0,2	+ 6,0	+ 3,2	+ 2,8 $\pm$ 3,5
60	+ 4,0	$\pm$ 0,0	+ 10,2	+ 8,2	+ 3,0	+ 3,7	+ 4,3 $\pm$ 3,7
90	+ 5,0	+ 0,5	+ 5,7	+ 7,2	+ 5,0	+ 3,7	+ 4,5 $\pm$ 2,2
120	+ 6,0	+ 5,5	+ 10,2	+ 5,2	+ 3,0	+ 2,2	+ 5,3 $\pm$ 2,8
150	-	+ 5,7	+ 6,7	+ 5,2	+ 3,0	+ 2,2	+ 4,5 $\pm$ 1,3

Tabelle Nr. 7: KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCKE im arteriellen Blut (pCO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔpCO_2) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG (i.m.) bei 5 Versuchspersonen (VP).

pCO_2	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31	ΔpCO_2	S
KONTROLLE	-	30,5	32,0	40,0	40,5		
KONTROLLE	37,5	31,5	33,5	38,0	40,5		
KONTROLLE	37,5	31,0	32,7	39,0	40,5		
ΔpCO_2 nach min							
30	+ 5,5	+ 8,5	+ 5,2	+ 8,0	+ 10,5	+ 7,5	+ 2,1
60	+ 3,0	+ 9,0	+ 7,2	+ 14,0	+ 11,0	+ 8,8	+ 4,1
90	+ 9,5	+ 9,5	+ 8,7	+ 11,0	+ 10,5	+ 9,8	+ 0,8
120	+ 10,5	+ 10,0	+ 5,2	+ 6,0	+ 8,5	+ 8,0	+ 2,3
150	-	+ 8,0	+ 4,2	+ 6,0	+ 8,5	+ 6,6	+ 1,9

Tabelle Nr. 8: KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCKE im arteriellen Blut (PCO_2 [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔPCO_2) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP),

PCO_2	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28		
KONTR.:1	39,0	37,0	32,5	37,5		
KONTR.:2	38,0	38,0	34,0	38,0		
KONTR.: $\bar{K}$	38,5	37,5	33,2	37,7		
ΔPCO_2 nach min					ΔPCO_2	S
30	+3,5	+9,5	+9,7	+7,7	+7,6	$\pm 2,8$
60	+1,0	+8,5	+8,7	+7,7	+6,5	$\pm 3,6$
90	+1,5	+8,5	+9,7	+8,2	+7,0	$\pm 3,7$
120	+4,5	+6,5	+9,7	+7,7	+7,1	$\pm 2,2$
150	+8,5	+4,0	+9,7	+7,7	+7,5	$\pm 2,4$

Tabelle Nr. 9: pH - WERTE im arteriellen Blut. Kontrollwerte und Änderungen (ΔpH) 30-150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) bei 9 Versuchspersonen (VP).

pH	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	7,475	7,405	7,465	7,395	7,415	7,395	7,450	7,415	7,415
KONTR.:2	7,475	7,400	7,465	7,385	7,395	7,395	7,415	7,415	7,415
KONTR.:K	7,475	7,402	7,465	7,390	7,405	7,395	7,432	7,415	7,415
ΔpH nach min									
30	+0,000	-0,002	+0,000	-0,025	-0,010	-0,010	+0,007	-0,005	+0,030 -0,001 +0,014
60	+0,005	+0,022	+0,045	-0,005	-0,010	+0,005	+0,002	-0,005	+0,030 +0,010 +0,017
90	+0,005	+0,017	+0,050	-	-0,020	+0,015	+0,007	-0,020	+0,030 +0,010 +0,022
120	+0,005	+0,022	+0,005	-0,005	-0,020	+0,015	+0,012	-0,020	+0,030 +0,005 +0,017
150	-0,005	+0,017	+0,040	-0,005	-0,015	+0,015	+0,007	-0,020	+0,030 +0,007 +0,020

Tabelle Nr. 10: pH - WERTE im arteriellen Blut. Kontrollwerte und Änderungen (Δ pH) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG bei 6 Versuchspersonen (VP).

pH	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29		$\bar{\Delta}$ pH	S
KONTR.:1	-	7,420	7,410	7,415	7,430	7,430			
KONTR.:2	7,420	7,420	7,405	7,405	7,430	7,430			
KONTR.:K	7,420	7,420	7,407	7,410	7,430	7,430			
Δ pH nach min									
30	-0,030	$\pm$ 0,000	-0,057	-0,005	-0,055	-0,002		-0,027	$\pm$ 0,022
60	-0,010	-0,020	-0,052	-0,035	-0,055	-0,025		-0,032	$\pm$ 0,017
90	-0,035	-0,010	-0,027	-0,025	-0,050	-0,025		-0,028	$\pm$ 0,010
120	-0,040	-0,040	-0,072	-0,015	-0,045	-0,010		-0,037	$\pm$ 0,022
150	-	-0,070	-0,047	-0,015	-0,035	-0,010		-0,035	$\pm$ 0,024

Tabelle Nr. 11: pH - WERTE im arteriellen Blut. Kontrollwerte und Änderungen (Δ pH) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG bei 5 Versuchspersonen (VP).

pH	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31	Δ pH	S
KONTR.:1	-	7,470	7,415	7,395	7,415	-0,051	+0,010
KONTR.:2	7,445	7,470	7,410	7,400	7,410	-0,058	+0,036
KONTR.:K	7,445	7,470	7,412	7,397	7,412	-0,070	+0,014
Δ pH nach min						-0,061	+0,014
30	-0,045	-0,060	-0,037	-0,047	-0,067	-0,060	+0,017
60	+0,000	-0,070	-0,052	-0,097	-0,072		
90	-0,055	-0,090	-0,057	-0,082	-0,067		
120	-0,070	-0,085	-0,047	-0,047	-0,057		
150	-	-0,085	-0,052	-0,047	-0,057		

Tabelle Nr. 12: pH - WERTE im arteriellen Blut. Kontrollwerte und Änderungen (Δ pH) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP).

pH	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28		
KONTR.:1	7,400	7,425	7,480	7,460		
KONTR.:2	7,400	7,415	7,455	7,440		
KONTR.: $\bar{K}$	7,400	7,420	7,467	7,450		
Δ pH nach min					$\bar{\Delta}$ pH	S
30	-0,025	-0,070	-0,087	-0,050	-0,058	$\pm 0,026$
60	-0,025	-0,065	-0,082	-0,050	-0,055	$\pm 0,022$
90	-0,030	-0,065	-0,087	-0,055	-0,059	$\pm 0,022$
120	-0,030	-0,055	-0,087	-0,045	-0,054	$\pm 0,024$
150	-0,065	-0,035	-0,087	-0,045	-0,058	$\pm 0,022$

Tabelle Nr. 13: STANDARDBICARBONAT im arteriellen Blut (St.bic.[meq/l]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔSt.bic.) 15-150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) bei 9 Versuchspersonen (VP).

St.bic.	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	26,0	23,6	26,2	24,5	26,2	22,6	23,3	23,0	23,6
KONTR.:2	26,0	24,0	25,5	24,0	26,2	22,5	23,4	23,0	23,6
KONTR.:K	26,0	23,8	25,8	24,2	26,2	22,5	23,3	23,0	23,6
ΔSt.bic. nach min	St.bic. S								
30	+ 0,0	- 0,2	+ 0,1	- 0,2	- 0,2	+ 0,0	+ 0,2	+ 0,0	+ 0,4
60	+ 0,8	+ 0,2	+ 0,4	- 2,0	+ 0,6	+ 0,0	+ 0,2	+ 0,0	+ 0,6
90	+ 0,0	+ 0,6	+ 0,4	-	+ 0,3	+ 0,1	+ 0,1	+ 0,0	+ 0,6
120	+ 0,8	+ 1,2	+ 0,5	- 0,5	+ 0,3	+ 0,1	+ 0,6	+ 0,0	+ 0,6
150	- 0,5	+ 0,2	+ 0,1	- 0,5	+ 0,2	+ 0,0	+ 0,6	+ 0,0	+ 0,6

Tabelle Nr. 14: STANDARDBICARBONAT im arteriellen Blut (St.bic.[meq/l]). Kontrollwerte und Änderungen (Ast.bic.) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG (i.m.) bei 6 Versuchspersonen (VP).

St.bic.	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29	
KONTR.:1	-	22,6	26,5	25,1	24,0	25,6	
KONTR.:2	24,0	22,6	26,5	24,9	24,0	25,6	
KONTR.:K	24,0	22,6	26,5	25,0	24,0	25,6	
Ast.bic. nach min							$\overline{\Delta}$ St.bic. S
30	- 1,5	+ 0,4	$\pm$ 0,0	- 1,0	- 0,4	$\pm$ 0,0	- 0,4 $\pm$ 0,7
60	+ 1,2	- 0,6	+ 0,9	+ 1,2	- 1,3	$\pm$ 0,0	+ 0,2 $\pm$ 1,0
90	$\pm$ 0,0	- 0,3	+ 0,1	+ 1,2	- 0,4	$\pm$ 0,0	+ 0,1 $\pm$ 0,5
120	$\pm$ 0,0	- 0,4	+ 0,5	+ 1,0	- 0,4	$\pm$ 0,0	+ 0,1 $\pm$ 0,5
150	-	- 0,9	- 0,5	+ 1,3	- 0,4	$\pm$ 0,0	- 0,1 $\pm$ 0,8

(dSt.bic.) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG (i.m.) bei 5 Versuchspersonen (VP).

St.bic.	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31
KONTR.:1	-	24,0	21,8	24,0	25,4
KONTR.:2	26,0	24,2	22,2	23,5	25,4
KONTR.: $\bar{K}$	26,0	24,1	22,0	23,7	25,4

$\Delta St.bic.$ nach min	$\overline{\Delta} St.bic.$	S
30	- 0,2	+ 0,0
60	+ 1,2	+ 0,0
90	+ 0,5	- 0,1
120	$\pm$ 0,0	- 0,1
150	-	- 0,3

Tabelle Nr. 16: STANDARDBICARBONAT im arteriellen Blut (St.bic.l meq/l). Kontrollwerte und Änderungen (ΔSt.bic.) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,2 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP).

St.bic.	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28	
KONTR.:1	24,0	24,2	25,3	26,6	
KONTR.:2	23,5	24,2	24,9	25,0	
KONTR.:K	23,7	24,2	25,1	25,8	
ΔSt.bic. nach min					ΔSt.bic. S
30	± 0,0	+ 0,1	- 0,3	+ 0,9	+0,1 ± 0,5
60	- 0,5	± 0,0	- 0,3	+ 0,9	±0,0 ± 0,6
90	- 0,5	± 0,0	- 0,3	+ 0,9	±0,0 ± 0,6
120	- 0,2	± 0,0	- 0,3	+ 0,9	±0,0 ± 0,5
150	- 0,2	± 0,0	- 0,3	+ 0,9	±0,0 ± 0,5

B.E.	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	+ 2,0	- 0,4	+ 2,2	+ 0,0	+ 2,0	- 1,8	- 1,1	- 1,4	- 0,7
KONTR.:2	+ 1,9	+ 0,0	+ 1,2	+ 0,0	+ 2,0	- 2,0	- 1,0	- 1,4	- 0,7
KONTR.: $\bar{K}$	+ 1,9	- 0,2	+ 1,7	+ 0,0	+ 2,0	- 1,9	- 1,0	- 1,4	- 0,7

$\Delta B.E.$
nach min

	$\overline{\Delta B.E.}$									S
30	+ 0,1	- 0,2	+ 0,3	+ 0,0	+ 0,0	+ 0,0	+ 0,2	+ 0,0	+ 0,7	+ 0,2
60	+ 0,8	+ 0,2	+ 0,5	- 2,4	+ 0,8	+ 0,0	+ 0,1	+ 0,0	+ 0,9	+ 1,0
90	+ 0,0	+ 0,8	+ 0,5	-	+ 0,5	- 0,1	+ 0,0	+ 0,0	+ 0,9	+ 0,4
120	+ 0,8	+ 1,0	+ 0,6	- 0,7	+ 0,5	- 0,1	+ 0,5	+ 0,0	+ 0,9	+ 0,5
150	- 0,4	+ 0,2	+ 0,3	- 0,7	+ 0,3	- 0,2	+ 0,6	+ 0,0	+ 0,9	+ 0,5

1
87
1

Tabelle Nr. 20: "BASE EXCESS" im arteriellen Blut (B.E. [meq/l]). Kontrollwerte und Änderungen (Δ B.E.) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP).

B.E.	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28	
KONT.R.:1	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	+ 1,0	+ 2,7	
KONT.R.:2	- 0,8	$\pm 0,0$	+ 0,8	+ 1,7	
KONT.R.: $\bar{K}$	- 0,4	$\pm 0,0$	+ 0,9	+ 2,2	
Δ B.E. nach min					$\bar{\Delta}$ B.E. S
30	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,3	+ 0,6	$\pm 0,0$ $\pm 0,3$
60	- 0,5	$\pm 0,0$	- 0,3	+ 0,6	$\pm 0,0$ $\pm 0,4$
90	- 0,8	$\pm 0,0$	- 0,3	+ 0,6	- 0,1 $\pm 0,5$
120	- 0,5	$\pm 0,0$	- 0,3	+ 0,6	$\pm 0,0$ $\pm 0,4$
150	- 0,5	$\pm 0,0$	- 0,3	+ 0,6	$\pm 0,0$ $\pm 0,4$

B.E.	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29	$\overline{\Delta B.E.}$	S
KONTR.:1.	-	- 1,8	+ 2,5	+ 0,8	+ 0,0	+ 1,4	- 0,4	+ 0,8
KONTR.:2	- 0,2	- 1,8	+ 2,5	+ 0,7	+ 0,0	+ 1,4	+ 0,1	+ 1,2
KONTR.: $\overline{K}$	- 0,2	- 1,8	+ 2,5	+ 0,7	+ 0,0	+ 1,4	+ 0,0	+ 0,7
$\Delta B.E.$ nach min							+ 0,1	+ 0,7
30	- 1,8	+ 0,8	+ 0,0	- 0,7	- 0,8	+ 0,0	- 0,2	+ 1,0
60	+ 1,2	- 1,0	+ 1,0	+ 1,3	- 1,8	+ 0,0		
90	+ 0,2	- 0,6	+ 0,3	+ 1,4	- 0,8	+ 0,0		
120	+ 0,7	- 0,6	+ 0,5	+ 1,2	- 0,8	+ 0,0		
150	-	- 1,3	- 0,5	+ 1,4	- 0,8	+ 0,0		

Tabelle Nr. 19: "BASE EXCESS" im arteriellen Blut (Δ B.E. [meq/l]). Kontrollwerte und Änderungen (Δ B.E.) 30-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG (i.m.) bei/5 Versuchspersonen (VP).

B.E.	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31		
KONT.R.:1	-	- 0,2	- 3,0	- 0,4	+ 1,1		
KONT.R.:2	+ 2,0	$\pm$ 0,0	- 2,6	- 1,0	+ 1,1		
KONT.R.:K	+ 2,0	- 0,1	- 2,8	- 0,7	+ 1,1		
Δ B.E. nach min						$\overline{\Delta}$ B.E.	S
30	- 0,5	+ 0,1	+ 0,2	+ 0,4	$\pm$ 0,0	$\pm$ 0,0	$\pm$ 0,3
60	+ 1,2	+ 0,1	+ 0,3	- 0,5	$\pm$ 0,0	+ 0,2	$\pm$ 0,6
90	+ 0,5	- 0,9	+ 0,3	- 0,7	$\pm$ 0,0	- 0,1	$\pm$ 0,6
120	$\pm$ 0,0	- 0,3	- 0,4	+ 0,3	- 0,1	- 0,1	$\pm$ 0,2
150	-	- 1,3	- 0,2	+ 0,2	- 0,1	- 0,3	$\pm$ 0,6

Tabelle Nr. 21: PSYCHISCHE REAKTIONSLAGE (ψ). Kontrollwerte und Änderungen ($\Delta\psi$) 15-150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) bei 9 Versuchspersonen (VP). Erläuterungen s. METHODIK.

ψ	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 25
KONTR.:1	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	2,5	2,0	2,0
KONTR.:2	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
KONTR.: $\bar{K}$	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	2,2	2,0	2,0
$\Delta\psi$	$\bar{\Delta\psi}$ S								
nach min									
15	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	+ 0,5	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,5
30	$\pm 0,0$	+ 0,5	$\pm 0,0$	- 1,0	$\pm 0,0$	- 0,5	- 0,2	$\pm 0,0$	- 0,5
45	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 1,0	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,7	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
60	$\pm 0,0$	+ 0,5	+ 0,5	+ 0,5	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,7	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
75	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 1,5	- 0,5	- 1,0	$\pm 0,0$	- 0,2	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
90	- 1,0	+ 0,5	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,5	$\pm 0,0$	- 0,2	- 0,5	$\pm 0,0$
105	- 1,0	+ 0,5	$\pm 0,0$	- 0,5	- 0,5	$\pm 0,0$	- 0,2	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
120	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,2	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
135	- 1,0	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,2	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
150	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,5	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	- 0,2	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$

- 91 -

$\pm 0,3$
 $\pm 0,4$
 $\pm 0,3$
 $\pm 0,3$
 $\pm 0,5$
 $\pm 0,4$
 $\pm 0,4$
 $\pm 0,0$
 $\pm 0,3$
 $\pm 0,1$

Tabelle Nr. 22: PSYCHISCHE REAKTIONSLAGE (ψ). Kontrollwerte und Änderungen ($\Delta\psi$) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG (i.m.) bei 6 Versuchspersonen (VP). Erläuterungen s. METHODIK.

ψ	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29
KONTR.:1	-	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
KONTR.:2	-	2,0	1,5	2,0	1,5	2,0
KONTR.:K	-	2,0	1,7	2,0	1,7	2,0

$\Delta\psi$ nach min							$\bar{\Delta\psi}$	S
15	-	$\pm 0,0$	+ 0,2	- 1,0	- 0,7	- 1,0	- 0,5	$\pm 0,5$
30	-	$\pm 0,0$	+ 0,2	- 1,0	- 0,7	- 1,0	- 0,5	$\pm 0,5$
45	-	$\pm 0,0$	+ 0,2	- 1,0	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,3	$\pm 0,5$
60	-	$\pm 0,0$	- 0,2	- 1,0	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,4	$\pm 0,4$
75	-	$\pm 0,0$	- 0,7	- 1,0	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,5	$\pm 0,4$
90	-	$\pm 0,0$	- 0,7	- 1,0	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,5	$\pm 0,4$
105	-	- 0,5	- 0,2	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,4	$\pm 0,2$
120	-	$\pm 0,0$	- 0,7	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,4	$\pm 0,3$
135	-	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,4	$\pm 0,3$
150	-	$\pm 0,0$	- 0,2	- 1,0	- 0,7	$\pm 0,0$	- 0,4	$\pm 0,4$

Tabelle Nr. 23: PSYCHISCHE REAKTIONSLAGE (ψ). Kontrollwerte und Änderungen ($\Delta\psi$) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP). Erläuterungen s. METHODIK.

ψ	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31	$\Delta\psi$	$\overline{\Delta\psi}$	S
KONTR.:1	2,0	2,0	2,0	2,0	- 0,5	- 0,5	$\pm 0,0$
KONTR.:2	2,0	2,0	1,0	2,0	- 1,0	- 0,8	$\pm 0,2$
KONTR.:K	2,0	2,0	1,5	2,0	- 1,0	- 0,7	$\pm 0,2$
$\Delta\psi$							
nach min							
15	- 0,5	- 0,5	- 0,5	- 0,5	- 0,5	- 0,5	$\pm 0,0$
30	- 1,0	- 1,0	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,8	$\pm 0,2$
45	- 1,0	- 0,5	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,2$
60	- 1,0	- 0,5	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,2$
75	- 1,0	- 0,5	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,2$
90	- 1,0	- 1,0	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,8	$\pm 0,2$
105	- 1,0	$\pm 0,0$	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,6	$\pm 0,4$
120	- 1,0	- 0,5	- 0,5	- 0,5	- 0,5	- 0,6	$\pm 0,2$
135	- 1,0	- 0,5	- 0,5	$\pm 0,0$	- 0,5	- 0,5	$\pm 0,4$
150	- 1,0	- 0,5	- 0,5	- 1,0	- 0,5	- 0,7	$\pm 0,2$

Tabelle Nr. 24: PSYCHISCHE REAKTIONSLAGE (ψ). Kontrollwerte und Änderungen ($\Delta\psi$) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP). Erläuterungen s. METHODIK.

ψ	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28		
KONTR.:1	2,0	2,0	2,5	2,0		
KONTR.:2	2,0	2,0	2,5	2,0		
KONTR.:K	2,0	2,0	2,5	2,0		
$\Delta\psi$ nach min					$\bar{\Delta\psi}$	S
15	- 0,5	- 1,0	- 1,5	- 0,5	- 0,8 $\pm$ 0,4	
30	- 1,0	- 1,0	- 1,5	- 1,0	- 1,1 $\pm$ 0,2	
45	- 0,5	- 1,0	- 1,5	- 1,0	- 1,0 $\pm$ 0,4	
60	- 1,0	- 1,0	- 1,5	- 0,5	- 1,0 $\pm$ 0,4	
75	- 0,5	- 1,0	- 1,5	- 1,0	- 1,0 $\pm$ 0,4	
90	- 1,0	- 1,0	- 1,5	- 1,0	- 1,1 $\pm$ 0,2	
105	- 0,5	- 1,0	- 1,5	- 1,0	- 1,0 $\pm$ 0,4	
120	- 1,0	- 0,5	- 1,5	- 1,0	- 1,0 $\pm$ 0,4	
135	- 1,0	$\pm$ 0,0	- 1,0	- 1,0	- 0,7 $\pm$ 0,5	
150	- 1,0	- 0,5	- 1,5	- 1,0	- 1,0 $\pm$ 0,4	

HF	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	83,3	88,2	85,7	65,1	71,4	75,0	65,1	71,4	90,9
KONTR.:2	88,2	88,2	88,2	63,8	71,4	69,8	62,5	63,8	88,8
KONTR.:K	85,7	88,2	86,9	64,4	71,4	72,4	63,8	67,6	89,8
Δ HF nach min							Δ HF	S	
15	- 4,6	- 4,9	+ 6,9	+ 2,2	- 1,6	- 2,6	+ 1,3	+ 0,5	- 4,2
30	+ 0,0	- 2,5	- 3,6	- 3,2	- 1,6	- 4,2	+ 0,0	- 1,0	- 4,2
45	+ 2,5	- 2,5	- 3,6	- 0,6	- 1,6	- 4,2	- 2,6	- 1,0	- 4,2
60	- 2,4	+ 0,0	- 3,6	- 0,6	+ 1,8	- 7,3	- 2,6	-	- 1,6
75	- 2,4	- 9,3	- 5,8	- 1,9	- 1,6	- 5,8	- 7,2	+ 3,8	- 1,6
90	- 2,4	- 7,1	- 5,8	- 0,6	- 1,6	- 9,9	- 6,1	- 2,4	- 1,6
105	- 4,6	+ 0,0	- 5,8	- 5,6	- 1,6	- 7,3	- 6,1	- 2,4	+ 1,1
120	- 6,8	- 9,3	- 5,8	- 1,9	+ 0,0	- 8,6	- 3,8	- 2,4	+ 1,1
135	- 4,6	- 2,5	- 3,6	- 0,6	+ 5,2	- 7,3	- 3,8	- 2,4	- 4,2
150	- 1,2	- 7,1	- 3,6	- 4,4	+ 0,0	- 5,8	- 3,8	- 3,8	- 1,6

Tabelle Nr. 26: HERZFREQUENZ (HF [l/min]). Kontrollwerte und Änderungen (Δ HF) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG. (i.m.) bei 6 Versuchspersonen (VP).

HF	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29
KONTR.:1	-	85,7	51,7	78,9	78,9	76,6
KONTR.:2	78,9	85,7	52,7	73,2	73,1	75,0
KONTR.:K	78,9	85,7	52,2	76,0	76,0	75,8

Δ HF nach min							$\overline{\Delta}$ HF	S
15	-	- 6,8	- 2,2	- 2,8	- 7,9	- 0,8	- 4,1	$\pm 3,0$
30	- 3,9	- 4,6	- 0,5	- 2,8	- 6,3	+ 0,8	- 2,8	$\pm 2,6$
45	+ 1,1	+ 2,5	+ 1,1	- 1,0	+ 0,9	+ 5,3	+ 1,5	$\pm 2,2$
60	+ 1,1	- 8,0	+ 4,4	+ 0,6	- 2,9	+ 5,3	$\pm 0,0$	$\pm 4,9$
75	+ 0,1	$\pm 0,0$	+ 5,5	+ 0,6	- 4,6	+ 5,3	+ 1,1	$\pm 3,7$
90	- 0,9	+ 2,5	+ 3,4	+ 5,1	+ 0,9	+ 5,3	+ 2,7	$\pm 2,4$
105	- 0,9	+ 2,5	+ 2,4	+ 0,6	- 4,6	+ 7,5	+ 1,2	$\pm 4,0$
120	+ 0,1	$\pm 0,0$	+ 3,4	- 4,6	- 9,4	+ 3,1	- 1,2	$\pm 4,9$
135	-	+ 5,2	+ 5,5	- 4,6	- 13,5	+ 5,3	- 0,4	$\pm 8,4$
150	-	+ 5,2	+ 3,4	- 1,0	- 14,8	+ 5,3	- 0,3	$\pm 8,4$

HF	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31
KONTR.:1	-	66,6	90,9	68,2	63,8
KONTR.:2	78,9	65,1	81,1	66,6	81,1
KONTR.:K	78,9	65,2	86,0	67,4	72,4
Δ HF nach min					
15	- 7,5	+ 7,4	- 9,4	+ 0,8	-14,7
30	-10,7	+15,3	- 9,4	+ 9,2	-11,2
45	-10,7	+ 9,2	-14,6	+ 9,2	-12,4
60	-13,8	+ 8,2	-17,8	+ 7,6	- 9,9
75	-13,8	+13,1	-19,4	+ 7,6	-12,4
90	-16,4	+ 8,1	-20,9	+ 2,4	- 8,6
105	-13,8	+ 7,4	-22,2	+ 2,4	- 9,9
120	-16,4	+17,5	-19,4	+ 4,0	-14,7
135	-16,4	+22,4	-22,2	+ 2,4	-18,8
150	-16,4	+13,1	-20,9	+ 2,4	-13,6

Tabelle Nr. 28: HERZFREQUENZ (HF [1/min]). Kontrollwerte und Änderungen (Δ HF) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP).

HF	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28
KONTR.:1	68,2	63,8	83,3	81,1
KONTR.:2	66,6	57,7	83,3	71,4
KONTR.:K	67,4	60,7	83,3	76,2

Δ HF nach min				Δ HF	S
15	- 0,8	- 3,0	- 6,4	- 6,4	- 4,1 $\pm$ 2,7
30	- 4,9	+ 3,1	- 6,4	- 6,4	- 3,6 $\pm$ 4,5
45	- 3,6	+ 5,9	-13,6	- 3,0	- 3,5 $\pm$ 7,9
60	- 2,3	+ 1,8	-15,2	- 3,0	- 4,6 $\pm$ 7,3
75	- 2,3	+ 5,4	-18,1	+ 0,4	- 3,6 $\pm$ 10,1
90	- 2,3	+ 1,8	-13,6	- 4,8	- 4,7 $\pm$ 6,5
105	- 3,6	+ 1,8	-16,7	- 1,2	- 4,9 $\pm$ 8,1
120	- 3,6	+ 3,1	-15,2	- 1,2	- 4,2 $\pm$ 7,8
135	- 6,2	+ 9,1	-16,7	+ 0,4	- 3,3 $\pm$ 10,8
150	- 4,9	+ 3,1	-20,8	+ 0,4	- 5,5 $\pm$ 10,7

Tabelle Nr. 29: DIASTOLISCHER DRUCK (P_{diast} [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔP_{diast}) 15-150 Minuten nach PLACEBO (i.m.) bei 9 Versuchspersonen (VP).

P_{diast}	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	75	78	-	74	85	71	80	77	66
KONTR.:2	80	70	83	74	85	70	83	68	70
KONTR.: $\bar{K}$	77,5	74	83	74	85	70,5	81,5	72,5	68
ΔP_{diast} nach min	$\bar{\Delta P}_{diast}$ S								
15	+ 7,5	- 8	+ 5	+13	+ 0,0	- 7,5	- 1,5	- 2,5	- 1,0 + 0,5
30	+ 5,5	- 4	- 8	+ 1	- 5	- 6,5	- 1,5	+ 5,5	+ 7,0 - 0,6
45	+ 4,5	- 2	- 8	+ 1	- 1	- 5,5	- 3,5	+ 7,5	+ 7,0 ± 0,0
60	+ 2,5	+ 1	- 3	- 1	+ 0,0	- 3,5	- 1,5	-	+ 7,0 + 0,1
75	- 1,5	- 4	-13	+ 1	- 2	- 1,5	- 3,5	+12,5	+10,0 + 0,2
90	- 0,5	- 1	- 9	+ 6	- 1	- 2,5	- 1,5	+ 7,5	+12,0 + 1,1
105	- 0,5	+ 1	- 8	+ 6	- 1	- 0,5	- 4,5	+ 9,5	+12,0 + 1,5
120	+ 3,5	- 1	-18	+ 7	+ 2	- 5,5	- 2,5	+ 4,5	+10,0 ± 0,0
135	+ 3,5	+ 1	-18	+ 5	+ 5	- 0,5	+ 0,5	- 2,5	+ 8,0 + 0,2
150	+ 4,5	- 4	-18	+10	+ 2	- 4,5	- 2,5	+ 7,5	+ 8,0 + 0,3

1 99 1

+6,8
+5,6
+5,4
+3,3
+7,6
+6,2
+6,4
+8,2
+7,5
+8,7

Tabelle Nr. 30: DIASTOLISCHER DRUCK (P_{diast} [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔP_{diast}) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG (i.m.) bei 5 Versuchspersonen (VP).

P _{diast}	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29	
KONTR.:1	-	80	80	75	85	60	
KONTR.:2	-	80	77	78	80	60	
KONTR.:K	-	80	78,5	76,5	82,5	60	
ΔP _{diast} nach min							ΔP _{diast} S
15	-	- 5	+16,5	+ 1,5	- 7,5	± 0,0	+ 1,1 ± 9,3
30	-	- 3	+10,5	+ 3,5	-12,5	± 0,0	- 0,3 ± 8,4
45	-	-10	+11,5	+ 6,5	- 7,5	± 0,0	+ 0,1 ± 9,0
60	-	- 4	+18,5	+ 7,5	- 7,5	± 0,0	+ 2,9 ±10,3
75	-	- 5	+11,5	+ 8,5	-12,5	± 0,0	+ 0,5 ± 9,8
90	-	± 0,0	+11,5	+10,5	- 9,5	- 5	+ 1,5 ± 9,3
105	-	- 1	+10,5	+ 8,5	- 9,5	- 2	+ 1,3 ± 8,2
120	-	- 3	+11,5	+ 3,5	- 9,5	- 2	+ 0,1 ± 7,6
135	-	± 0,0	+ 7,5	+ 8,5	-12,5	- 3	+ 0,1 ± 8,5
150	-	- 2	+ 5,5	+11,5	- 9,5	± 0,0	+ 1,1 ± 7,9

P_{diast}	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31
KONTR.:1	-	85	73	-	70
KONTR.:2	90	85	70	84	75
KONTR.: $\bar{K}$	90	85	71,5	84	72,5

ΔP_{diast} nach min	ΔP_{diast}	S
15	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$
30	+ 8	+ 1,5
45	+15	+ 3,5
60	+14	+ 4,5
75	+ 8	+ 1,5
90	$\pm 0,0$	+ 0,5
105	+ 5	- 0,5
120	+ 3	- 1,5
135	+ 2	- 5
150	$\pm 0,0$	- 13
		- 5
		- 6,5
		- 13,5
		- 13,5
		+ 5
		+ 10
		+ 4
		+ 8
		+ 6
		+ 6
		+ 10
		- 7,5
		- 7,5
		- 7,5
		- 15,5
		- 11,5
		+ 1,6
		+ 7,8
		+ 7,9
		+ 7,2
		+ 4,5
		+ 8,2
		+ 5,5
		- 6,2
		- 4,2
		- 2,7
		+ 0,2
		- 2,4
		+ 3,2
		+ 2,4
		- 1,4
		+ 7,0
		+ 3,8
		+ 8,1
		+ 11,4
		+ 7,8
		+ 7,9
		+ 7,2
		+ 4,5
		+ 8,2
		+ 5,5

Tabelle Nr. 32: DIASTOLISCHER DRUCK (P_{diast} [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔP_{diast}) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG (i.m.) bei 4 Versuchspersonen (VP).

P _{diast}	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28
KONTR.:1	68	70	90	68
KONTR.:2	65	69	86	69
KONTR.:K	66,5	69,5	88	68,5

- 102 -

ΔP _{diast} nach min					$\overline{\Delta P}_{diast}$	S
15	+ 3,5	- 1,5	+12	- 3,5	+2,6	± 6,9
30	+ 8,5	+ 0,5	+ 7	- 0,5	+3,8	± 4,5
45	+ 8,5	- 0,5	- 4	+ 4,5	+2,1	± 5,5
60	+12,5	- 1,5	- 3	+ 6,5	+3,6	± 7,2
75	+ 9,5	- 8,5	- 8	+ 1,5	-1,3	± 8,5
90	+11,5	+ 0,5	- 8	- 3,5	+0,1	± 8,3
105	+16,5	- 1,5	- 8	- 5,5	+0,3	±11,0
120	+16,5	- 3,5	-12	- 0,5	+0,1	±11,0
135	+17,5	- 2,5	- 8	- 3,5	+0,8	±11,3
150	+16,5	- 0,5	- 5	+ 6,5	+4,3	± 9,3

P _{syst}	VP 4	VP 8	VP 10	VP 14	VP 18	VP 20	VP 22	VP 24	VP 26
KONTR.:1	205	163	-	150	170	133	143	145	126
KONTR.:2	200	158	153	161	161	125	145	132	122
KONTR.:K	202,5	160,5	153	155,5	165,5	129	144	138,5	124

ΔP_{syst}
nach min

$\overline{\Delta P}_{syst}$ S

15	- 27,5	+ 7,5	+ 2,0	+ 0,5	- 7,5	+ 12,0	- 4,0	+ 1,5	- 9,0 - 2,7	$\pm 11,4$
30	- 26,5	+ 21,5	- 18,0	+ 9,5	- 10,5	+ 6,0	- 4,0	+ 16,5	+ 6,0 $\pm$ 0,0	$\pm 16,0$
45	- 23,5	+ 22,5	- 15,0	+ 9,5	- 10,5	+ 6,0	- 9,0	+ 16,5	- 6,0 + 0,2	$\pm 15,4$
60	- 26,5	+ 24,5	- 8,0	+ 4,5	- 6,5	+ 5,0	- 4,0	-	+ 16,0 + 0,6	$\pm 15,6$
75	- 32,5	+ 24,5	- 23,0	+ 7,5	- 5,5	+ 6,0	- 4,0	+ 35,5	+ 21,0 + 3,2	$\pm 22,1$
90	- 32,5	+ 27,5	- 18,0	+ 8,5	- 10,5	+ 4,0	- 4,0	+ 20,5	+ 22,0 + 1,9	$\pm 20,0$
105	- 32,5	+ 24,5	- 17,0	+ 10,5	- 6,5	+ 6,0	- 9,0	+ 27,5	+ 20,0 + 2,6	$\pm 20,3$
120	- 22,5	+ 24,5	- 28,0	+ 10,5	- 0,5	- 3,0	- 9,0	+ 17,5	+ 17,0 + 0,7	$\pm 18,3$
135	- 24,5	+ 25,5	- 26,0	+ 6,5	- 0,5	+ 11,0	- 4,0	+ 10,5	+ 17,0 + 1,7	$\pm 17,6$
150	- 20,5	+ 18,5	- 18,0	+ 14,5	- 3,5	+ 16,0	- 9,0	+ 16,5	+ 16,0 + 3,3	$\pm 16,0$

103

Tabelle Nr. 34: SYSTOLISCHER DRUCK (P_{syst} [Fort]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔP_{syst}) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 0,8 mg/kg KG bei 5 Versuchspersonen (VP).

P_{syst}	VP 1	VP 7	VP 13	VP 19	VP 25	VP 29
KONTR.:1	-	145	175	145	188	135
KONTR.:2	-	143	168	148	168	130
KONTR.: $\bar{K}$	-	144	171,5	146,5	178	132,5

ΔP_{syst} nach min							$\bar{\Delta P}_{\text{syst}}$	S
15	-	9	+ 8,5	+ 3,5	- 18	- 2,5	- 3,5	$\pm 10,4$
30	-	9	+ 12,5	- 6,5	- 33	- 4,5	- 8,1	$\pm 16,2$
45	-	1	+ 18,5	+ 14,5	- 11	- 7,5	+ 3,1	$\pm 13,0$
60	-	1	+ 14,5	+ 15,5	- 18	- 2,5	+ 2,1	$\pm 13,7$
75	-	10	+ 13,5	+ 23,5	- 41	- 2,5	+ 0,7	$\pm 25,1$
90	-	16	+ 18,5	+ 25,5	- 33	- 12,5	+ 2,9	$\pm 24,7$
105	-	21	+ 11,5	+ 23,5	- 41	- 9,5	+ 1,1	$\pm 26,8$
120	-	6	+ 13,5	+ 13,5	- 38	- 12,5	- 3,5	$\pm 22,0$
135	-	11	+ 13,5	+ 17,5	- 43	- 7,5	- 1,7	$\pm 25,0$
150	-	4	+ 4,5	+ 13,5	- 33	+ 2,5	- 1,7	+ 18,0

Tabelle Nr. 35: SYSTOLISCHER DRUCK (P_{syst} [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔP_{syst}) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,3 mg/kg KG bei 5 Versuchspersonen (VP).

P_{syst}	VP 3	VP 9	VP 15	VP 21	VP 31		
KONTR.:1	-	190	162	-	140		
KONTR.:2	129	192	148	183	150		
KONTR.:K	129	191	155	183	145		
ΔP_{syst} nach min						$\overline{\Delta P}_{\text{syst}}$	S
15	+ 31	- 6	- 2	+ 17	- 30	+ 2,0	+23,2
30	+ 36	+ 9	+ 0	+ 10	- 30	+ 5,0	+23,7
45	+ 51	+ 4	- 5	+ 10	- 25	+ 7,0	+27,9
60	+ 48	- 1	- 7	+ 5	- 32	+ 2,6	+29,0
75	+ 41	+ 7	- 3	+ 37	- 25	+11,4	+27,7
90	+ 43	- 5	- 9	+ 22	- 30	+ 4,2	+28,5
105	+ 46	- 13	- 6	+ 12	- 22	+ 3,4	+26,8
120	+ 47	- 16	- 10	-	- 17	+ 1,0	+30,8
135	+ 47	- 31	+ 5	-	- 23	- 0,5	+35,2
150	+ 46	- 16	- 17	-	- 35	- 5,5	+35,4

Tabelle Nr. 36: SYSTOLISCHER DRUCK (P_{syst} [Torr]). Kontrollwerte und Änderungen (ΔP_{syst}) 15-150 Minuten nach PENTAZOCIN 1,8 mg/kg KG bei 4 Versuchspersonen (VP).

P_{syst}	VP 17	VP 23	VP 27	VP 28	
KONTR.:1	154	180	170	116	
KONTR.:2	144	165	150	116	
KONTR.: $\bar{K}$	149	172,5	160	116	
ΔP_{syst} nach min					$\bar{\Delta P}_{\text{syst}}$ S
15	+ 4	- 13,5	+ 16	+ 8	+ 3,6 $\pm$ 12,4
30	+ 16	- 7,5	+ 20	+ 9	+ 9,3 $\pm$ 12,1
45	+ 26	- 6,5	+ 2	+ 17	+ 9,6 $\pm$ 14,6
60	+ 36	- 9,5	+ 5	+ 25	+ 14,1 $\pm$ 20,3
75	+ 37	- 25,5	$\pm$ 0,0	+ 10	+ 5,3 $\pm$ 25,9
90	+ 36	- 6,5	- 5	+ 4	+ 7,1 $\pm$ 19,8
105	+ 46	- 10,5	- 1	- 1	+ 8,3 $\pm$ 25,4
120	+ 50	- 12,5	- 1	+ 11	+ 11,8 $\pm$ 27,1
135	+ 42	- 16,5	$\pm$ 0,0	+ 5	+ 7,6 $\pm$ 24,6
150	+ 41	- 12,5	- 5	+ 19	+ 10,6 $\pm$ 24,3

Tabelle Nr. 37: WILCOXON - Test für ΔpO_2 [Torr].

t	15	15	15	15	30	30	30	30
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	6	5	4	9	6	5	4
Δ	- 3,0	-14,0	-14,0	-22,0	- 2,7	-15,0	-17,0	-24,0
	- 1,7	- 9,0	-12,0	-17,5	- 2,5	-11,0	-15,0	-17,5
	- 1,5	- 7,5	-12,0	-14,5	- 2,0	- 8,5	- 9,0	-14,0
	- 1,5	- 6,0	- 6,0	-14,0	- 0,5	- 6,0	- 6,0	-11,5
	± 0,0	- 3,0	- 4,0		± 0,0	- 2,5	- 3,0	
	+ 1,0	+ 1,5			+ 2,0	+ 3,5		
	+ 1,5				+ 4,0			
	+ 3,0				+ 4,5			
	+11,0				+10,0			
Δ	+ 0,9	- 6,3	- 9,6	-17,0	+ 1,4	- 6,5	-10,0	-16,7
s	± 4,2	± 5,2	± 4,3	± 3,6	± 4,1	± 6,5	± 5,9	± 5,4
2α = 0,05	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	μ_{P_1}	(T ₁ = 28,0)		$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	μ_{P_1}	(T ₁ = 28,5)	
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	μ_{P_2}	(T ₁ = 15,0)		$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	μ_{P_2}	(T ₁ = 15,0)	
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	μ_{P_3}	(T ₁ = 10,0)		$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	μ_{P_3}	(T ₁ = 10,0)	
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	μ_{P_2}	(T ₁ = 25,0)		$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	μ_{P_2}	(T ₁ = 25,0)	
	$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	μ_{P_3}	(T ₁ = 10,5)		$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	μ_{P_3}	(T ₁ = 12,0)	
	$\mu_{P_2} \neq \mu_{P_3}$	μ_{P_3}	(T ₁ = 10,5)		$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	μ_{P_3}	(T ₁ = 14,0)	

Zeichenerklärung s. unter VERSUCHSPERSONEN UND METHODIK, Teil C.

Fortsetzung Tabelle Nr. 3/

t	45	45	45	45	60	60	60	60
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	6	5	4	9	6	5	4
Δ	- 2,0	-14,0	-18,0	-21,0	- 5,5	-17,0	-14,0	-20,0
	- 1,5	-13,0	- 9,0	-15,5	- 3,0	-16,0	-12,0	-14,5
	- 1,0	- 6,5	- 9,0	-15,0	- 0,5	- 6,5	-10,0	-13,5
	± 0,0	- 6,0	- 3,0	-12,5	+ 2,0	- 6,0	- 5,0	- 6,0
	+ 0,2	- 1,5	± 0,0		+ 2,0	- 3,5	- 3,0	
	+ 0,5	+ 2,5			+ 2,5	+ 7,5		
	+ 3,0				+ 4,0			
	+ 4,0				+ 5,2			
	+12,0				+13,0			
Δ	+ 1,6	- 6,4	- 7,8	-16,0	+ 2,1	- 6,9	- 8,8	-13,5
s	± 4,3	± 6,4	± 6,9	± 3,5	± 5,2	± 8,9	± 4,6	± 5,7

2α = 0,05

$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	(T ₁ = 28,5)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	(T ₁ = 30,0)
$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	(T ₁ = 18,5)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	(T ₁ = 17,5)
$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 10,0)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 10,0)
$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 28,0)	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 30,0)
$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 12,0)	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 18,0)
$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 13,0)	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 14,0)

Fortsetzung Tabelle Nr. 37

t	75	75	75	75	90	90	90	90
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	6	5	4	9	6	5	4
Δ	-10,5	-14,0	-16,0	-21,0	- 5,5	-13,0	-12,0	-21,0
	- 4,5	-12,0	- 7,0	-15,5	- 2,5	-12,0	-11,0	-14,5
	- 2,0	- 3,5	- 4,0	-11,5	- 2,0	- 2,0	- 6,0	-14,5
	- 0,5	- 1,5	- 4,0	- 6,0	- 0,5	- 0,5	- 6,0	- 7,0
	+ 1,0	+ 0,0	- 4,0		+ 1,2	+ 0,5	- 4,0	
	+ 4,0	+ 6,5			+ 2,0	+ 9,5		
	+ 4,2				+ 4,0			
	+ 8,0				+10,0			
	+14,0				+14,0			

$\bar{\Delta}$	+ 1,5	- 4,0	- 5,4	-13,5	+ 2,3	- 2,9	- 7,8	-14,2
s	± 7,1	± 7,7	± 7,1	± 6,3	± 6,2	± 8,4	± 3,4	± 5,7

$2\alpha = 0,05$	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	$(T_1 = 37,0)$	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	$(T_1 = 38,5)$
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 22,0)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 16,0)$
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 11,0)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 11,0)$
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 23,0)$	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 24,0)$
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 14,0)$	$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 12,0)$
	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 14,0)$	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 12,0)$

Fortsetzung Tabelle Nr. 37

t	105	105	105	105	120	120	120	120
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	6	5	4	9	6	5	4
Δ	- 3,5	- 9,0	-12,0	-18,5	- 5,5	- 7,0	- 9,0	-18,0
	- 3,0	- 7,0	- 6,0	-17,0	- 2,0	- 1,5	- 7,0	-16,5
	- 1,5	- 0,5	- 6,0	-13,5	- 1,5	- 1,0	- 4,0	-14,5
	- 0,7	+ 1,5	- 4,0	- 4,0	+ 0,2	+ 2,0	- 2,0	- 7,0
	+ 1,5	+ 2,0	- 2,0		+ 1,5	+ 4,5	+ 1,0	
	+ 2,0	+11,5			+ 2,0	+ 9,5		
	+ 6,0				+ 5,0			
	+10,0				+ 9,0			
	+15,0				+14,0			

Δ	+ 2,8	- 0,2	- 6,0	-13,2	+ 2,5	+ 1,0	- 4,2	-14,0
s	± 6,3	± 7,3	± 3,7	± 6,5	± 5,9	± 5,6	± 3,9	± 4,8

2α = 0,05

$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	(T ₁ = 43,0)	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	(T ₁ = 46,0)
$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	(T ₁ = 17,0)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	(T ₁ = 21,5)
$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 10,0)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 10,0)
$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 23,0)	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 20,0)
$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 12,0)	$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 10,5)
$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 12,0)	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 12,0)

Fortsetzung Tabelle Nr. 37

t	135	135	135	135	150	150	150	150
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4	9	5	4	4
Δ	- 2,5	- 7,0	- 7,0	-17,0	- 2,0	- 9,0	- 9,0	-18,0
	- 2,0	- 2,0	- 1,0	-15,5	- 0,5	- 0,5	- 5,0	-15,5
	- 1,5	- 0,5	- 1,0	-12,5	- 0,5	+ 3,0	+ 1,0	-14,5
	+ 1,2	+ 2,5	± 0,0	- 2,0	+ 1,2	+ 4,5	+ 2,0	- 4,0
	+ 2,0	+ 8,5			+ 2,0	+ 9,5		
	+ 4,5				+ 4,5			
	+ 6,0				+ 5,0			
	+ 9,0				+ 9,0			
	+14,0				+13,0			
Δ s	+ 3,4	+ 0,3	- 2,2	-11,7	+ 3,5	+ 1,5	- 2,7	-13,0
	± 5,5	± 5,7	± 3,2	± 6,7	± 4,9	± 6,8	± 5,1	± 6,1

2α = 0,05

$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	(T ₁ = 31,0)	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	(T ₁ = 34,5)
$\mu_{P_0} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 19,0)	$\mu_{P_0} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 17,0)
$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 11,5)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 10,0)
$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 17,5)	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 15,0)
$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 11,5)	$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 11,0)
$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 11,0)	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 12,0)

Tabelle Nr. 38: WILCOXON - Test für ΔpO_2 [Torr].

t	30	30	30	30	60	60	60	60
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	6	5	4	9	6	5	4
Δ	+ 1,2	+ 8,7	+10,5	+ 9,7	+ 3,7	+10,2	+14,0	+ 8,7
	+ 1,2	+ 6,0	+ 8,5	+ 9,5	+ 0,7	+ 8,2	+11,0	+ 8,5
	+ 1,0	+ 3,2	+ 8,0	+ 7,7	+ 0,5	+ 4,0	+ 9,0	+ 7,7
	+ 0,2	+ 0,5	+ 5,5	+ 3,5	+ 0,0	+ 3,7	+ 7,2	+ 1,0
	+ 0,2	- 0,2	+ 5,2		- 0,5	+ 3,0	+ 3,0	
	+ 0,2	- 1,0			- 1,2	+ 0,0		
	+ 0,0				- 3,7			
	- 0,3				- 4,0			
	- 4,0				- 4,2			
$\bar{\Delta}$	+ 0,0	+ 2,8	+ 7,5	+ 7,6	- 0,9	+ 4,8	+ 8,8	+ 6,5
s	+ 1,5	+ 3,8	+ 2,1	+ 2,8	+ 2,6	+ 3,7	+ 4,1	+ 3,6
$2\alpha = 0,05$	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	$(T_1 = 39,0)$			$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	$(T_1 = 26,0)$		
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 15,0)$			$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 16,0)$		
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 10,0)$			$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 11,0)$		
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 21,0)$			$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 23,0)$		
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 13,0)$			$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 19,0)$		
	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 20,0)$			$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 24,0)$		

Zeichenerklärung s. unter VERSUCHSPERSONEN UND METHODIK, Teil C.

Fortsetzung Tabelle Nr. 38

t	90	90	90	90	120	120	120	120
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	8	6	5	4	9	6	5	4
Δ	+ 3,2	+ 7,2	+11,0	+ 9,7	+ 3,2	+10,2	+10,5	+ 9,7
	+ 2,7	+ 5,7	+10,5	+ 8,5	+ 2,7	+ 6,0	+10,0	+ 7,7
	+ 0,2	+ 5,0	+ 9,5	+ 8,2	+ 0,2	+ 5,5	+ 8,5	+ 6,5
	- 0,5	+ 5,0	+ 9,5	+ 1,5	+ 0,0	+ 5,2	+ 6,0	+ 4,5
	- 1,0	+ 3,7	+ 8,7		- 0,2	+ 3,0	+ 5,2	
	- 1,0	+ 0,5			- 0,2	+ 2,2		
	- 4,0				- 0,5			
	- 4,2				- 1,0			
					- 4,0			
Δ	- 0,5	+ 4,5	+ 9,8	+ 7,0	+ 0,0	+ 5,3	+ 8,0	+ 7,1
s	± 2,7	± 2,2	± 0,8	± 3,7	± 2,1	± 2,8	± 2,3	± 2,2
2α = 0,05	^u P ₀ ≠ ^u P ₁	(T ₁ = 23,0)	^u P ₀ ≠ ^u P ₁	(T ₁ = 24,0)				
	^u P ₀ ≠ ^u P ₂	(T ₁ = 15,0)	^u P ₀ ≠ ^u P ₂	(T ₁ = 15,0)				
	^u P ₀ ≠ ^u P ₃	(T ₁ = 11,0)	^u P ₀ ≠ ^u P ₃	(T ₁ = 10,0)				
	^u P ₁ ≠ ^u P ₂	(T ₁ = 15,0)	^u P ₁ = ^u P ₂	(T ₁ = 22,0)				
	^u P ₁ = ^u P ₃	(T ₁ = 15,0)	^u P ₁ = ^u P ₃	(T ₁ = 17,0)				
	^u P ₂ = ^u P ₃	(T ₁ = 27,0)	^u P ₂ = ^u P ₃	(T ₁ = 23,0)				

Fortsetzung Tabelle Nr. 38

t	150	150	150	150
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4
Δ	+ 2,7	+ 6,7	+ 8,5	+ 9,7
	+ 2,2	+ 5,7	+ 8,0	+ 8,5
	+ 0,7	+ 5,2	+ 6,0	+ 7,7
	- 0,2	+ 3,0	+ 4,2	+ 4,0
	- 0,5	+ 2,2		
	- 0,5			
	- 0,7			
	- 1,0			
	- 4,0			
$\bar{\Delta}$	- 0,1	+ 4,5	+ 6,6	+ 7,5
s	± 1,9	± 1,8	± 1,9	± 2,4

$2 \alpha = 0,05$	$\mu_{P_0 \neq}$	μ_{P_1}	$(T_1 = 16,0)$
	$\mu_{P_0 \neq}$	μ_{P_2}	$(T_1 = 10,0)$
	$\mu_{P_0 \neq}$	μ_{P_3}	$(T_1 = 10,0)$
	$\mu_{P_1 =}$	μ_{P_2}	$(T_1 = 14,0)$
	$\mu_{P_1 =}$	μ_{P_3}	$(T_1 = 13,0)$
	$\mu_{P_2 =}$	μ_{P_3}	$(T_1 = 17,0)$

Tabelle Nr. 39: WILCOXON - Test für $\Delta\mu$

t	30	30	30	30	60	60	60	60
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	6	5	4	9	6	5	4
Δ	-0,025	-0,057	-0,067	-0,087	-0,010	-0,055	-0,097	-0,082
	-0,010	-0,055	-0,060	-0,070	-0,005	-0,052	-0,072	-0,065
	-0,010	-0,030	-0,047	-0,050	-0,005	-0,035	-0,070	-0,050
	-0,005	-0,020	-0,045	-0,025	+0,002	-0,025	-0,052	-0,025
	-0,002	-0,005	-0,037		+0,005	-0,020	$\pm 0,000$	
	$\pm 0,000$	$\pm 0,000$			+0,005	-0,010		
	$\pm 0,000$				+0,022			
	+0,007				+0,030			
	+0,030				+0,045			

$\bar{\Delta}$	-0,001	-0,027	-0,051	-0,058	+0,010	-0,032	-0,058	-0,055
s	$\pm 0,014$	$\pm 0,022$	$\pm 0,010$	$\pm 0,026$	$\pm 0,017$	$\pm 0,017$	$\pm 0,036$	$\pm 0,022$

$2\alpha = 0,05$	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	$(T_1 = 31,5)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	$(T_1 = 21,5)$
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 15,0)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 18,0)$
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 10,5)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 10,0)$
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 21,0)$	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 22,5)$
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 18,0)$	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 16,0)$
	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 17,0)$	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 22,0)$

Zeichenerklärung s. unter VERSUCHSPERSONEN UND METHODIK, Teil C.

Fortsetzung Tabelle Nr. 39

t	90	90	90	90	120	120	120	120
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	8	6	5	4	9	6	5	4
Δ	-0,020	-0,050	-0,090	-0,087	-0,020	-0,072	-0,085	-0,087
	-0,020	-0,035	-0,082	-0,065	-0,020	-0,045	-0,070	-0,055
	+0,005	-0,027	-0,067	-0,055	-0,005	-0,040	-0,057	-0,045
	+0,007	-0,025	-0,057	-0,030	+0,005	-0,040	-0,047	-0,030
	+0,015	-0,025	-0,055		+0,005	-0,015	-0,047	
	+0,017	-0,010			+0,012	-0,010		
	+0,030				+0,015			
	+0,050				+0,022			
					+0,030			

Δ	+0,010	-0,028	-0,070	-0,051	+0,005	-0,037	-0,061	-0,054
s	±0,022	±0,010	±0,014	±0,022	±0,017	±0,022	±0,014	±0,024

$2\alpha = 0,05$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	$(T_1 = 23,0)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1}$	$(T_1 = 25,0)$
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 15,0)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 15,0)$
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 10,0)$	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 10,0)$
	$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_2}$	$(T_1 = 15,0)$	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	$(T_1 = 19,0)$
	$\mu_{P_1} \neq \mu_{P_3}$	$(T_1 = 12,0)$	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 16,5)$
	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 23,5)$	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	$(T_1 = 23,0)$

Fortsetzung Tabelle Nr. 39

t	150	150	150	150
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4
Δ	-0,020	-0,070	-0,085	-0,087
	-0,015	-0,047	-0,057	-0,065
	-0,005	-0,035	-0,052	-0,045
	-0,005	-0,015	-0,047	-0,035
	+0,007	-0,010		
	+0,015			
	+0,017			
	+0,030			
	+0,040			
Δ	+0,007	-0,035	-0,060	-0,058
s	+0,020	+0,024	+0,017	+0,022

$z_{\alpha} = 0,05$

$$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_1} \quad (T_1 = 18,5)$$

$$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2} \quad (T_1 = 10,0)$$

$$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3} \quad (T_1 = 10,0)$$

$$\mu_{P_1} = \mu_{P_2} \quad (T_1 = 13,5)$$

$$\mu_{P_1} = \mu_{P_3} \quad (T_1 = 15,5)$$

$$\mu_{P_2} = \mu_{P_3} \quad (T_1 = 19,0)$$

Tabelle Nr. 40: WILCOXON - Test für $\Delta\psi$

t	15	15	15	15	30	30	30	30
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4	9	5	4	4
Δ	-0,7	-1,0	-0,5	-1,5	-1,0	-1,0	-1,0	-1,5
	-0,5	-1,0	-0,5	-1,0	-0,5	-1,0	-1,0	-1,0
	$\pm 0,0$	-0,7	-0,5	-0,5	-0,5	-0,7	-1,0	-1,0
	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	-0,5	-0,5	-0,2	$\pm 0,0$	-0,5	-1,0
	$\pm 0,0$	+0,2			$\pm 0,0$	+0,2		
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	+0,5				+0,5			
$\bar{\Delta}$	$\pm 0,0$	-0,5	-0,5	-0,8	-0,1	-0,5	-0,8	-1,1
s	$\pm 0,3$	$\pm 0,5$	$\pm 0,0$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$
$2\alpha = 0,05$	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$		$(T_1 = 28,5)$		$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$		$(T_1 = 30,5)$	
	$\mu_{P_0} = \mu_{P_2}$		$(T_1 = 16,0)$		$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$		$(T_1 = 13,5)$	
	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$		$(T_1 = 13,0)$		$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$		$(T_1 = 11,5)$	
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$		$(T_1 = 22,0)$		$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$		$(T_1 = 16,0)$	
	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$		$(T_1 = 17,0)$		$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$		$(T_1 = 13,0)$	
	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$		$(T_1 = 14,0)$		$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$		$(T_1 = 14,5)$	

Zeichenerklärung s. unter VERSUCHSPERSONEN UND METHODIK, Teil C.

Fortsetzung Tabelle 40

t	45	45	45	45	60	60	60	60
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4	9	5	4	4
Δ	-1,0	-1,0	-1,0	-1,5	-0,7	-1,0	-1,0	-1,5
	-0,7	-0,7	-1,0	-1,0	+0,0	-0,7	-1,0	-1,0
	+0,0	+0,0	-0,5	-1,0	+0,0	-0,2	-0,5	-1,0
	+0,0	+0,0	-0,5	-0,5	+0,0	+0,0	-0,5	-0,5
	+0,0	+0,2			+0,0	+0,0		
	+0,0				+0,0			
	+0,0				+0,5			
	+0,0				+0,5			
	+0,0				+0,5			
	+0,0				+0,5			
$\bar{\Delta}$	-0,1	-0,3	-0,7	-1,0	+0,0	-0,4	-0,7	-1,0
s	+0,3	+0,5	+0,2	+0,4	+0,3	+0,4	+0,2	+0,4

2α = 0,05

$\mu P_0 = \mu P_1$	(T ₁ = 37,0)	$\mu P_0 = \mu P_1$	(T ₁ = 23,5)
$\mu P_0 = \mu P_2$	(T ₁ = 15,0)	$\mu P_0 \neq \mu P_2$	(T ₁ = 12,0)
$\mu P_0 \neq \mu P_3$	(T ₁ = 13,0)	$\mu P_0 \neq \mu P_3$	(T ₁ = 11,0)
$\mu P_1 = \mu P_2$	(T ₁ = 15,0)	$\mu P_1 = \mu P_2$	(T ₁ = 15,0)
$\mu P_1 = \mu P_3$	(T ₁ = 13,0)	$\mu P_1 = \mu P_3$	(T ₁ = 13,0)
$\mu P_2 = \mu P_3$	(T ₁ = 15,0)	$\mu P_2 = \mu P_3$	(T ₁ = 15,0)

Fortsetzung Tabelle Nr. 40

t	75	75	75	75	90	90	90	90
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4	9	5	4	4
Δ	-1,5	-1,0	-1,0	-1,5	-1,0	-1,0	-1,0	-1,5
	-1,0	-0,7	-1,0	-1,0	-0,5	-0,7	-1,0	-1,0
	-0,5	-0,7	-0,5	-1,0	-0,5	-0,7	-1,0	-1,0
	-0,2	±0,0	-0,5	-0,5	-0,2	±0,0	-0,5	-1,0
	±0,0	±0,0			±0,0	±0,0		
	±0,0				±0,0			
	±0,0				±0,0			
	±0,0				±0,0			
	±0,0				+0,5			
Δ	-0,3	-0,5	-0,7	-1,0	-0,1	-0,5	-0,8	-1,1
s	±0,5	±0,4	±0,2	±0,4	±0,4	±0,4	±0,2	±0,2

2α = 0,05

$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	(T ₁ = 33,5)	$\mu_{P_0} = \mu_{P_1}$	(T ₁ = 27,0)
$\mu_{P_0} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 18,0)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_2}$	(T ₁ = 13,5)
$\mu_{P_0} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 16,0)	$\mu_{P_0} \neq \mu_{P_3}$	(T ₁ = 11,5)
$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 17,0)	$\mu_{P_1} = \mu_{P_2}$	(T ₁ = 14,5)
$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 14,0)	$\mu_{P_1} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 11,5)
$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 15,0)	$\mu_{P_2} = \mu_{P_3}$	(T ₁ = 14,5)

Fortsetzung Tabelle Nr. 40

	105	105	105	105	120	120	120	120
	P_0	P_1	P_2	P_3	P_0	P_1	P_2	P_3
	9	5	4	4	9	5	4	4
	-1,0	-0,7	-1,0	-1,5	-0,2	-0,7	-1,0	-1,5
	-0,5	-0,5	-1,0	-1,0	$\pm 0,0$	-0,7	-0,5	-1,0
	-0,5	-0,5	-0,5	-1,0	$\pm 0,0$	-0,5	-0,5	-1,0
	-0,2	-0,2	$\pm 0,0$	-0,5	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	-0,5	-0,5
	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$			$\pm 0,0$	$\pm 0,0$		
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	$\pm 0,0$				$\pm 0,0$			
	-0,1	-0,4	-0,6	-1,0	$\pm 0,0$	-0,4	-0,6	-1,0
	$\pm 0,4$	$\pm 0,2$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,0$	$\pm 0,3$	$\pm 0,2$	$\pm 0,4$
$2\alpha = 0,05$	$\mu P_0 = \mu P_1$	$(T_1 = 30,0)$			$\mu P_0 = \mu P_1$	$(T_1 = 25,0)$		
	$\mu P_0 = \mu P_2$	$(T_1 = 19,5)$			$\mu P_0 \neq \mu P_2$	$(T_1 = 10,0)$		
	$\mu P_0 \neq \mu P_3$	$(T_1 = 13,0)$			$\mu P_0 \neq \mu P_3$	$(T_1 = 10,0)$		
	$\mu P_1 = \mu P_2$	$(T_1 = 16,5)$			$\mu P_1 = \mu P_2$	$(T_1 = 20,5)$		
	$\mu P_1 = \mu P_3$	$(T_1 = 12,0)$			$\mu P_1 = \mu P_3$	$(T_1 = 12,5)$		
	$\mu P_2 = \mu P_3$	$(T_1 = 14,5)$			$\mu P_2 = \mu P_3$	$(T_1 = 12,5)$		

Fortsetzung Tabelle Nr. 40

t	135	135	135	135	150	150	150	150
D	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
N	9	5	4	4	9	5	4	4
Δ	-1,0	-0,7	-1,0	-1,0	-0,5	-1,0	-1,0	-1,5
	-0,2	-0,7	-0,5	-1,0	-0,2	-0,7	-1,0	-1,0
	+0,0	-0,5	-0,5	-1,0	+0,0	-0,2	-0,5	-1,0
	+0,0	+0,0	+0,0	+0,0	+0,0	+0,0	-0,5	-0,5
	+0,0	+0,0			+0,0	+0,0		
	+0,0				+0,0			
	+0,0				+0,0			
	+0,0				+0,0			
	+0,0				+0,0			

Δ	-0,1	-0,4	-0,5	-0,7	+0,0	-0,4	-0,7	-1,0
s	+0,3	+0,3	+0,4	+0,5	+0,1	+0,4	+0,2	+0,4

2α = 0,05

$\mu P_0 = \mu P_1$	(T ₁ = 29,0)	$\mu P_0 = \mu P_1$	(T ₁ = 27,5)
$\mu P_0 = \mu P_2$	(T ₁ = 18,0)	$\mu P_0 \neq \mu P_2$	(T ₁ = 11,0)
$\mu P_0 = \mu P_3$	(T ₁ = 17,0)	$\mu P_0 \neq \mu P_3$	(T ₁ = 10,5)
$\mu P_1 = \mu P_2$	(T ₁ = 19,0)	$\mu P_1 = \mu P_2$	(T ₁ = 15,0)
$\mu P_1 = \mu P_3$	(T ₁ = 14,0)	$\mu P_1 = \mu P_3$	(T ₁ = 13,0)
$\mu P_2 = \mu P_3$	(T ₁ = 15,0)	$\mu P_2 = \mu P_3$	(T ₁ = 15,0)

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adriani, J.
Premedication - an old idea and new drugs.
J.Amer.Med.Ass. 171, 1086 (1959)
2. Archer, S., Albertson, N.F., Harris, L.S.,
Pierson, A.K., Bird, J.G., Keats, A.S.,
Telford, J. und Papadopoulos, C.N.
Narcotic antagonists as analgesics.
Science 137, 541 (1962)
3. Astrup, P.
A simpel electrometric technique for the deter-
mination of carbon dioxide tension in blood
and plasma, total content of carbon dioxide
in plasma, and bicarbonate content in separated
plasma at a fixed carbon dioxide tension
(40 mm Hg).
Scand. J.clin.Lab. Invest. 8, 33 (1959)
4. Baldwin, E.F., Cournand, A. und Richards jr., D.W.
Pulmonary insufficiency: study of 122 cases of
chronic pulmonary emphysema.
Medicine (Baltimore) 28, 201 (1949)
5. Bargmann, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des
Menschen.
2., verbesserte Auflage
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1956)
6. Bartels, H., Bücherl, E., Hertz, C.W., Rodewald,
G. und Schwab, M.
Lungenfunktionsprüfungen : Methoden und Beispiele
klinischer Anwendung.
Springer - Verlag
Berlin (1959)

7. Beaver, W.T., Wallenstein, S.L., Houde, R.W. und Rogers, A.
A comparison of the analgesic effects of pentazocine and morphine in patients with cancer.
Clin. Pharmacol. Ther. 7, 740 (1966)
8. Beecher, H.K.
Preanesthetic medication. Guest editorial.
J. Amer. Med. Ass. 157, 242 (1959)
9. Bellville, J.W. und Green, J.
The respiratory and subjective effects of pentazocine.
Clin. Pharmacol. Therap. 6, 152 (1965)
10. Bellville, J.W., Forrest, W.H., Elashoff, J. und Laska, E.
Evaluating side effects of analgesics in a cooperative clinical study.
Clin. Pharmacol. Ther. 9, 303 (1968)
11. Bendixen, H.H., Egbert, L.D., Hedley-Whyte, J., Laver, M.B. und Pontoppidan, H.
Respiratory Care.
The C. V. Mosby Company
Saint Louis (1965)
12. Berkowitz, B.A., Asling, J.H., Shnider, S.M. und Leong Way, E.
Relationship of pentazocine plasma levels to pharmacological activity in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 10, 320 (1969)
13. Burchardi, H. und Vogel, W.
Der Einfluß von Pentazocin auf Atmung und Kreislauf.
In Janzen, Keidel, Herz und Steichele (1972)
S. 369ff.

14. Bürger, M.
Altern und Krankheit.
5. Fortbildungswochenende der Bezirksärztekammer
Nordbaden.
Heidelberg (21./ 22. Mai 1960)
15. Cavalli - Sforza, L.
Biometrie.
Grundzüge biologisch - medizinischer Statistik.
2. durchgesehene Auflage (bearb. v. Rolf J.
Lorenz).
Gustav Fischer Verlag
Stuttgart (1969)
16. Cohen, E.N. und Beecher, H.K.
Narcotics in preanesthetic medication.A controlled
study.
J.Amer.Med.Ass 147, 1664 (1951)
17. Comroe,J.H., Forster,R.E., Dubois,A. ,Briscoe,W.A.
und Carlsen,E.
The lung. Clinical physiology and pulmonary
function tests.
Second Edition.
Year Book Medical Publishers Inc., Chicago (1962)
18. Council on Drugs (AMA)
The misuse of pentazocine.Its dependence - pro-
ducing potential.
J.Amer.Med.Ass. 209, 1518 (1969)
19. Doberauer,W., Hittmair,A., Nissen,R. und
Schulz,F.H. (Hrsg.)
Handbuch der praktischen Geriatrie, Band I.
Ferdinand Enke Verlag
Stuttgart (1965)

20. Duncam, B.
The developement of inhalation anaesthesia.
With special reference to the years 1846 - 1900.
Oxford University Press
London, New York, Toronto (1947)
21. Eckenhoff, J.E. und Oech, S.R.
The effects of narcotics and antagonists upon
respiration and circulation in man. A review.
Clin.Pharm.Ther. 1, 483 (1960)
22. Foldes, F., Swerdlow, M. und Siker, E.S.
Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten.
(Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 25)
Springer - Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1968)
23. Fraser, H.F. und Rosenberg, D.E.
Studies on the human addiction liability of
2' -Hydroxy-5,9-dimethyl-2-(3,3-dimethylallyl)-
-6,7-benzomorphan (Win 20,228): a weak narco-
tic antagonist.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 143, 149 (1964)
24. Gleichmann, U. und Lübbers, D.W.
Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und
Flüssigkeiten mit der $p\text{CO}_2$ - Elektrode unter
besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen
Messung von $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, und pH im Blut.
Pflügers Arch. ges Physiol. 271, 456 (1960)
25. Goodman, L.S. und Gilman, A. (Editors)
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Fourth Edition, The Macmillan Company, New York
(1970), S.237ff.

26. Gravenstein, J.S. und Beecher, H.K.
The effect of preoperative medication with
morphine on postoperative analgesia with
morphine.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 119, 506 (1957)
27. Haldemann, G. und Schaer, H.
Der Gas-Check-AVL, ein neuer Mikroblutgasanaly-
sator.
Der Anaesthesist 20, 267 (1971)
28. Hamilton, R.C., Dundee, J.W., Clarke, R.S.J.,
Loan, W.B. und Morrison, J.D.
Alterations in response to somatic pain
associated with anesthesia.
XVIII: studies with some opiate antagonists.
Brit.J.Anaesth. 39, 490 (1967)
29. Harris, L.S. und Pierson, A.K.
Some narcotic antagonists in the benzomorphan
series.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 143, 141 (1964)
30. Henneberg, U.
Veränderungen der arteriellen Sauerstoffspannung
nach postoperativer Pentazocinapplikation.
In Janzen, Keidel, Herz und Steichele
(1972) S. 375ff.
31. Herpfer, G.E. und Heitmann, H.B.
Zur perkutanen Kanulierung der Arteria radialis,
Technik und Komplikationen.
Z. prakt. Anästh. 4, 39 (1969)
32. Hurtado, A. und Fray, W.W.
Studies of total pulmonary capacity and its
subdivision.II. Correlation with physical and
radiological measurements.
J.clin. Invest. 12, 807 (1933)

33. Isbell, H.
Attempted addiction to nalorphine.
Federation Proceedings 15, 442 (1956)
34. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A. und
Steichele, C. (Hrsg.)
Schmerz . Grundlagen - Pharmakologie -
Therapie
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1972)
35. Jasinski, D.R., Martin, W.R. und Hoeldtke, R.D.
Effects of short- and long-term administration
of pentazocine in man.
Clin.Pharmacol.Ther. 11, 385 (1970)
36. Jennet, S., Barker, J. und Forrest? J.B.
A double-blind controlled study of the effects
on respiration of pentazocine, phenoperidine and
morphine in normal man.
Brit.J.Anaesth. 40, 864 (1968)
37. Jørgensen, K. und Astrup, P.
Standard bicarbonate, its clinical significance,
and a new method for its determination.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 9, 122 (1957)
38. Kaiser, H. (Hrsg.)
Schlafstörungen im Alter und ihre Behandlung.
Symposium am 19. März 1966 in Oberstdorf
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1966)
39. Kallos, T. und Smith, T.C.
Naloxone reversal of pentazocine-induced
respiratory depression.
J.Amer.Med.Ass. 204, 180 (1968).

40. Kanowski, S.
Die Behandlung von geriatrischen Patienten mit
Schmerzmitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka
und Geriatrika.
Der Internist 13, 187 (1972)
41. Keats, A.S. und Telford, J.
Nalorphine, a potent analgesic in man.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 117, 190 (1956)
42. Keats, A.S. und Telford, J.
Subjective effects of nalorphine in hospitalized
patients.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 119, 370 (1957)
43. Keats, A.S. und Telford, J.
Studies of analgesic drugs. VIII. a narcotic
antagonist analgesic without psychotomimetic
effects.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 143, 157 (1964)
44. Keup, W.
Abuse liability and narcotic antagonism of
pentazocine. Report of two cases.
Dis.Nerv.System 29, 599 (1968)
45. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
5., überarbeitete und erweiterte Auflage.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart (1967)
46. Lal, S., Savidge, R.S. und Chhabra, G.P.
Cardiovascular and respiratory effects of morphine
and pentazocine in patients with myocardial
infarction.
Lancet (1969) i, 379

47. Lasagna, L. und Beecher, h.K.
The analgesic effectiveness of nalorphine and
nalorphine-morphine combinations in man.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 112, 356 (1954)
48. Laver, M.B. und Seifen, A.
Measurement of blood oxygen tension in
anesthesia.
Anesthesiology 26, 73 (1965)
49. Levitsky, S., Mullin, E.M., Sloane, R.E.,
Morrow, A.G.
Experimental evaluation of pentazocine : effect
on myocardial contractility and peripheral
vascular resistance.
Amer.Heart J. 81, 381 (1971)
50. Loew, P.G. und Tews, G.
Die Altersabhängigkeit des arteriellen Sauer-
stoffdruckes bei der berufstätigen Bevölkerung.
Klin.Wschr. 40, 1093 (1962)
51. Martin, W.R.
Opioid antagonists.
Pharmacol.Rev. 19, 463 (1967)
52. Møllemaard, K. und Astrup, P.
The quantitative determination of surplus amounts
of acid or base in human body.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 12, 187 (1960)
53. Neuschatz, J.
Pentazocine.Massive Dosage without Side
Effects.
J.Amer.med.Ass. 209, 112 - 113 (1969)

54. Norris, W. und Telfer, A.B.M.
The sedative properties of pentazocine(fortal)
Brit.J.Anaesth. 40, 341 (1968)
55. Paddock, R., Beer, E.G., Bellville, J.W.,
Ciliberti, B.J. und Forrest, W.H.
Analgesic and side effects of pentazocine and
morphine in a large population of postoperative
patients.
Clin.Pharmacol.Ther. 10, 355 (1969)
56. Patschke, D.
Technik und Anwendungsmöglichkeit der blutigen
arteriellen Druckmessung durch Punktion der Arte-
ria radialis.
Anästh.Inform. 13, 90 (1972)
57. Pierce, J.A. und Garofalo, M.L.
Preoperative medication and its effect on
blood gases.
J.Amer.med.Ass. 194, 487 (1965)
58. Rehder, K.
Der Säure-Basen-Haushalt
in Lehrbuch der Anaesthesiologie undWiederbele-
bung.
Herausgegeben von R. Frey, W. Hugin, O. Mayrhofer
unter Mitarbeit von H. Benzer.
Zweite, neubearb. und erw. Aufl.
Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1971), S.83ff.
59. Resch, J.A. und Baker, A.F.
Etiologic mechanism in cerebral atherosclerosis.
Arch.Neurol. 10, 617 (1964)

60. Rossier, P.H., Bühlmann, A. und Wiesinger, K.
Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.
Zweite Auflage.
Springer Verlag,
Berlin, Heilderberg, Göttingen (1958)
61. Sachs, L.
Statistische Methoden.
Ein Soforthelfer
Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1970)
62. Sandoval, R.G. und Wang, R.I.H.
Tolerance and dependence of pentazocine.
New England J Med. 280, 1391 (1969)
63. Severinghaus, J.W. und Bradley, A.
Electrodes for blood pO_2 and pCO_2
determinations.
J. appl. Physiol. 13, 515 (1968)
64. Schoolar, J.C., Idänpään-Heikkilä, P. und
Keats, A.S.
Letter to the Editor
Lancet June 21 1263, (1969)
65. Schröder, R. und Südhof, H.
Praktische EKG-Auswertung.
Differentialdiagnostisches Tabellarium.
3., wesentl: erw. Aufl.
F.K. Schattauer-Verlag
Stuttgart (1964)
66. Shepherd, M., Lader, M. und Rodnight, R.
Clinical Psychopharmacology
The English Universites Press Ltd.
London (1968)

67. Siggaard-Andersen, O. und Engel, K.
A new acid-base nomogram. An improved method for
the calculation of the relevant blood acid-
base data.
Scand. J.clin.Lab.Invest. 12, 177 (1960)
68. Siggaard-Andersen, O.
The pH, log pCO₂ blood acid-base nomogram
revised.
Scan.J.clin.Invest. 14, 598 (1962)
69. Siggaard-Andersen, O.
The Acid-Base Status of the Blood.
The Williams & Wilkins Company.
Baltimore (1964)
70. Singer, R.B. und Hastings, A.B.
An improved clinical method for the estimation
of disturbances of the acid-base balance of
human blood.
Medicine (Baltimore) 27, 223 (1948)
71. Stoelting, V.K.
Analgesic action of pentazocine compared with
morphine in post-operative pain.
Anesth.Analg.Curr.Res. 44, 769 (1965)
72. Stow, R.W. , Baer, R.F. und Randall, B.F.
Rapid measurement of the tension of carbon
dioxide in blood.
Arch.Phys.Med. 38, 646 (1957)
73. Tammisto, T., Takki, S. und Toikka, P.
A comparison of the circulatory effects in man
of the analgesics fentanyl, pentazocine and
pethidine.
Brit.J.Anaesth. 42, 317 (1970)

74. Tammisto, T., Jäättelä, A., Nikki, P. und
Takki, S.
Effect of pentazocine and pethidine on plasma
catecholamine levels.
Annals of Clinical Research 3, 22 (1971)
75. Tenney, S.M. und Miller, R.M.
Respiratory response in the aged.
J.Am.Geriat.Soc. 3, 937 (1955)
76. Tenney, S.M. und Miller, R.M.
Dead space ventilation in old age.
J. appl.Physiol. 2, 321 (1956)
77. Ulmer, W.T. und Reichel, G.
Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der
alveolären und arteriellen Sauerstoff- und
Kohlensäuredrucke.
Klinische Wochenschrift 41, 1 (1963)
78. Ulmer, W.T., Reichel, G., Nolte, D.
Die Lungenfunktion.Physiologie und Pathophysiolo-
gie. Methodik.
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1970)
79. West, J.B.
Ventilation/blood flow and gas exchange.
Second edition.
Blackwell Scientific Publications
Oxford und Edinburgh (1970)
80. Winters, R.W., Engel, K. und Dell, R.B.
Acid-Base Physiology in Medicine.
A self-instruction program.
The London Company
Westlake, Ohio (1967)

81. Wrbytzky, R., Schmidt, K. und Vogel, W.
Zur Wirkung von Pentazocine (Analgeticum WIN
20,228) auf die Atmung.
Der Anaesthesist 16, 174 (1967)
82. Zülch, K.J.,und Hossmann, V.
Über die 24-Stunden-Rhytmik des menschlichen
Blutdrucks.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 567 (1967)
83. Hamilton, R.C., Dundee, J.W., Clarke, R!S.J,
Loan, W.B. und Morrison, J.D.
Studies of Drugs given before anaesthesia.
XIII. Pentazocine an other Opiate antagonists.
Brit.J.Anaesth. 39, 647 (1967)
84. Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O. (Hrsg.)
Unter Mitarbeit von Benzer, H.
Lerbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Zweite,neubearbeitete und erweiterte Auflage.
Springer Verlag
Berlin Heidelberg New York 1971
85. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage.,Basel (1968)

LEBENS LAUF

Am 17. Juni 1934 wurde ich als zweites Kind des Angestellten Konstantin Stojiljković und seiner Ehefrau Desanka Stojiljković geb. Mladenović in Niš/Serbien - Jugoslawien geboren.

Ab Herbst 1941 besuchte ich bis zum Frühjahr 1945 die Volksschule, anschließend bis Juni 1953 II. Realgymnasium in Niš.

Im Wintersemester 1953/54 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität in Belgrad, wo ich im Oktober (24.10.63) das Staatsexamen ablegte. (Von 15.12.62 bis 20.9.63 habe ich den Militärdienst in der jugoslawischen Armee absolviert).

Vom 1.11.63 bis 1.11.64 habe ich meine Pflichtassistentenzeit an Krankenhäusern der Belgrader Universität, Nikšić und Titograd geleistet.

Ab 1.12.64 war ich Leiter der Unfallambulanz des Bergbaus Kolubara/Jugoslawien bis 30.6.66.

Ab 1.7.66 bis 28.2.67 war ich als Arzt der Allgemeinen Medizin und Leiter der Ambulanz der Allgemeinen Praxis in der Gesundheitsstation Irig/Jugoslawien tätig.

Vom 1.3.67 bis 28.2.69 arbeitete ich als Vollassistent der Anaesthesie-Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit. Seit dem 1.3.69 bin ich an der Freien Universität Klinikum Westend, Institut für Anaesthesiologie als Wissenschaftlicher Assistent tätig.

Im Institut für Anaesthesiologie unter der Leitung von Professor Dr. med. H.J. Eberlein habe ich meine Anerkennung als Facharzt für Anaesthesiologie und Wiederbelebung erhalten. Im gleichen Institut bin ich noch immer tätig und zur Zeit arbeite ich als verantwortlicher Anaesthesist bei Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation.

Seit 1963 bin ich verheiratet mit der Diplom-Juristin Dunja Stojiljković geb. Lupret. Unsere beiden Söhne sind 7 und 2 Jahre alt.

Herrn Professor Dr. med. H.J. Eberlein, Institut für Anaesthesiologie im Fachbereich 4, danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die Förderung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. R. Nagel, Urologische Klinik im Fachbereich 4, danke ich für die Erlaubnis, Patienten der Urologischen Klinik für diese Untersuchung heranziehen zu dürfen.

Herrn Professor Dr. med. H.W. Reihardt, Institut für Anaesthesiologie (Experimentelle Anaesthesie) im Fachbereich 4, danke ich für wertvolle Anregungen und für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Professor Dr. G. Fuchs, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation im Fachbereich 2, danke ich für seine Hilfe bei der Planung und Durchführung der statistischen Analysen.

Herrn Dr. med. Klaus D. Siemoneit, Institut für Anaesthesiologie im Fachbereich 4, danke ich für Hilfestellung bei den Untersuchungen und für Formulierungshilfen bei der Abfassung des Textes.



